

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LÍGIA MOURA BURCI

HIPOSSALIVAÇÃO EM IDOSOS QUE UTILIZAM POLIMEDICAÇÃO: ESTUDO
SOBRE A QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL, ATIVIDADES
BIOLÓGICAS E TÓXICAS DE *Artocarpus heterophyllus* Lam. Moraceae

CURITIBA

2018

LÍGIA MOURA BURCI

HIPOSSALIVAÇÃO EM IDOSOS QUE UTILIZAM POLIMEDICAÇÃO: ESTUDO
SOBRE A QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL, ATIVIDADES
BIOLÓGICAS E TÓXICAS DE *Artocarpus heterophyllus* Lam. Moraceae

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a Dr^a Marilis Dallarmi Miguel

CoOrientadora: Prof^a Dr^a Astrid Wiens Souza

Prof^a Dr^a Josiane Gaspari Dias

CURITIBA

2018

Burci, Lígia Moura

Hipossalivação em idosos que utilizam polimedicação [recurso eletrônico] : estudo sobre a qualidade de vida relacionada à saúde bucal, atividades biológicas e tóxicas de *Artocarpus heterophyllus* Lam. Moraceae / Lígia Moura Burci – Curitiba, 2018.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná, 2018.

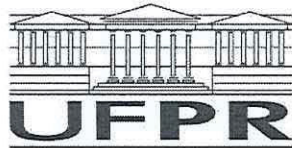
Orientadora: Professora Dra. Marilis Dallarmi Miguel

Coorientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientadora: Professora Dra. Josiane Gaspari Dias

1. *Artocarpus heterophyllus*. 2. Idosos. 3. Polimedicação. 4. Xerostomia. I. Miguel, Marilis Dallarmi. II. Souza, Astrid Wiens. III. Dias, Josiane Gaspari. IV. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

CDD 583.962



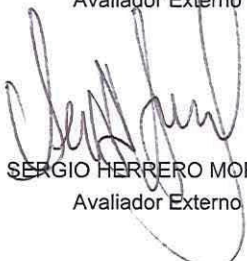
**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

No dia quatorze de setembro de dois mil e dezoito às 08:30 horas, na sala Anfiteatro Maurício Bissoli, Campus Jardim Botânico, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná (Rua Pref. Lothário Meissner, 632 - Jardim Botânico), foram instalados os trabalhos de arguição da doutoranda **LIGIA MOURA BURCI** para a Defesa Pública de sua tese intitulada **Hipossalivação em idosos que utilizam polimedicação: estudo sobre a qualidade de vida relacionada à saúde bucal, atividades biológicas e tóxicas de *Artocarpus heterophyllus* Lam. Moraceae..** A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: MARILIS DALLARMI MIGUEL (UFPR), MARILENE DA CRUZ MAGALHÃES BUFFON (DEP SC/UFPR), MARIANA DA ROCHA PIEMONTE (UFPR), SERGIO HERRERO MORAES (FATEC), BEATRIZ CRISTINA KONOPATZKI HIROTA (UFPR). Dando início à sessão, a presidência passou a palavra a discente, para que a mesma expusesse seu trabalho aos presentes. Em seguida, a presidência passou a palavra a cada um dos Examinadores, para suas respectivas arguições. A aluna respondeu a cada um dos arguidores. A presidência retomou a palavra para suas considerações finais. A Banca Examinadora, então, reuniu-se e, após a discussão de suas avaliações, decidiu-se pela aprovação da aluna. A doutoranda foi convidada a ingressar novamente na sala, bem como os demais assistentes, após o que a presidência fez a leitura do Parecer da Banca Examinadora. A aprovação no rito de defesa deverá ser homologada pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais do programa. A outorga do título de doutor está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, MARILIS DALLARMI MIGUEL, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 14 de Setembro de 2018.

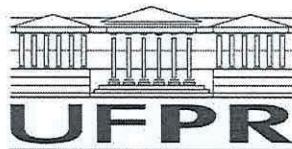

MARILIS DALLARMI MIGUEL
Presidente da Banca Examinadora


MARILENE DA CRUZ MAGALHÃES BUFFON
Avaliador Externo


SERGIO HERRERO MORAES
Avaliador Externo


MARIANA DA ROCHA PIEMONTE
Avaliador Externo


BEATRIZ CRISTINA KONOPATZKI HIROTA
Avaliador Externo



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **LIGIA MOURA BURCI** intitulada: **Hipossalivação em idosos que utilizam polimedicação: estudo sobre a qualidade de vida relacionada à saúde bucal, atividades biológicas e tóxicas de *Artocarpus heterophyllus* Lam. Moraceae.**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa. A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 14 de Setembro de 2018.


MARILIS DALLARMI MIGUEL
Presidente da Banca Examinadora


MARILENE DA CRUZ MAGALHÃES BUFFON
Avaliador Externo


SERGIO HERRERO MORAES
Avaliador Externo


MARIANA DA ROCHA PIEMONTE
Avaliador Externo


BEATRIZ CRISTINA KONOPATZKI HIROTA
Avaliador Externo

Dedico este trabalho aos meus pais, Gilberto e Lenice, pelo apoio incondicional cujo amor e incentivo possibilitaram a realização desse trabalho e ao meu pequeno João Gabriel.

AGRADECIMENTOS

À **DEUS**, o autor da vida, por ser presença constante em meus dias apresentando-me oportunidades maravilhosas. Obrigada Senhor por guiar meus passos sustentando-me nas horas de cansaço e desânimo.

À **Profª. Dra. Marilis Dallarmi Miguel**, e às Professoras: **Dra. Josiane de Fátima Gaspari Dias** e **Dra. Astrid Wiens**, pela orientação e por cada ensinamento e conselho;

Aos colegas do laboratório e pelo companheirismo e amizade;

Aos funcionários do **Biotério** do Setor de Ciências Biológicas da UFPR;

Aos professores, funcionários e colegas do **Departamento de Ciências Farmacêuticas** da Universidade Federal do Paraná;

Aos meus pais, **Gilberto** e **Lenice**, e à minha irmã, **Geise**, que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões e acreditaram na conclusão desse trabalho;

Ao **João Gabriel**, meu amado filho, pelo amor e compreensão;

À **FUNPAR** e a **CAPES** pelo apoio financeiro;

Obrigada!

“...tudo o que é verdadeiro, tudo o que é honesto, tudo o que é justo, tudo o que é puro, tudo o que é amável, tudo o que é de boa fama, se há alguma virtude, e se há algum louvor, nisso pensai”.

Filipenses 4:8

RESUMO

Muitos estudos abordam a qualidade de vida do idoso, pois devido ao fato de a sua sobrevivência ter aumentado consideravelmente torna-se de extrema importância que viva com qualidade. A saúde bucal do paciente idoso apresenta grande impacto sobre a sua vida, mesmo que não seja notado, ou às vezes seja tido como natural. Os produtos naturais apresentam em sua maioria importantes atividades biológicas e farmacológicas para os seres humanos, contudo grande parte dessas atividades permanece ainda desconhecida. Com o objetivo de conhecer qual a autoavaliação dos idosos em relação à própria saúde bucal e de se descobrir quais os produtos naturais normalmente utilizados para a hipossalivação, elaborou-se esse estudo. Foram obtidos resultados quanto à autoavaliação dos idosos, pois os mesmos apesar de relatar sintomas como xerostomia, afirmam estar vivendo de forma boa e não ter a sua qualidade de vida alterada. A maioria dos idosos entrevistados utiliza mais de um medicamento, sendo a média de utilização diária de 1,86 medicamentos. Três questionários de qualidade de vida relacionada à saúde bucal foram utilizados (OHIP-14, GOHAI e OIDP), e os resultados demonstraram baixa ou mínima percepção da condição bucal dos sujeitos. Na busca por produtos naturais a serem utilizados pelos idosos há um vasto campo a ser desenvolvido, pois a quantidade de produtos com indicação para xerostomia e o seu mecanismo de ação são poucos conhecidos. Através da escolha de uma fruta de uso popular, a *Artocarpus heterophyllus*, uma planta comum em países de região tropical, e bastante subutilizada no Brasil, com diversas indicações populares de uso, realizou-se uma triagem de atividades biológicas e farmacológicas. Não foi observada a ação sialagoga de nenhuma das partes morfológicas testadas de *A. heterophyllus*, contudo, observou-se importante atividade protetora celular, e ausência de atividade tóxica, tanto do fruto como de sementes, folhas e cascas. Os achados abrem caminhos para mais estudos envolvendo a espécie vegetal para o tratamento de distúrbios que também podem acometer o paciente idoso.

Palavras – chave: *Artocarpus heterophyllus*. Idosos. Polimedicação. Xerostomia

ABSTRACT

Many studies address the quality of life of the elderly, because due to the fact that their survival has increased considerably it becomes of extreme importance that lives with quality. The oral health of the elderly patient has a great impact on their life, even if it is not noticed, or is sometimes considered as natural. Natural products mostly have important biological and pharmacological activities for humans, but much of these activities remain unknown. In order to know the self-evaluation of the elderly in relation to their own oral health and to find out which natural products normally used for hyposalivation, this study was elaborated. Results were obtained regarding the self-evaluation of the elderly, since the same ones, despite reporting symptoms such as xerostomia, affirm that they are living well and not having their quality of life altered. The majority of the elderly interviewed used more than one drug, with an average daily use of 1.86 medications. Three quality-of-life questionnaires related to oral health were used (OHIP-14, GOHAI and OIDP), and the results showed low or minimal perception of the oral condition of the subjects. In the search for natural products to be used by the elderly there is a vast field to be developed, since the quantity of products with indication for xerostomia and its mechanism of action are few known. By choosing a fruit of popular use, *Artocarpus heterophyllus*, a common plant in countries of tropical region, and underutilized in Brazil, with several popular indications of use, a triage of biological and pharmacological activities was carried out. No sialagoga action was observed in any of the tested morphological parts of *A. heterophyllus*; however, important cellular protective activity and absence of toxic activity of both fruit and seeds, leaves and bark were observed. The findings open the way for further studies involving the plant species for the treatment of disorders that may also affect the elderly patient.

Keywords: *Artocarpus heterophyllus*. Elderly. Polypharmacy. Xerostomia.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - PIRÂMIDE ETÁRIA - CURITIBA, 1980 E 2009	22
FIGURA 2 - GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES	25
FIGURA 3 - ACÚMULO DE PLACA BACTERIANA EM PACIENTE COM SEVERA HIPOFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES E XEROSTOMIA.....	28
FIGURA 4 - JACA (<i>Artocarpus heterophyllus</i>) NA ÁRVORE	40
FIGURA 5 - SEMENTES DE JACA (<i>Artocarpus heterophyllus</i>).....	41
FIGURA 6 - FOLHAS DE JAQUEIRA (<i>Artocarpus heterophyllus</i>).....	43
FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DO ESTUDO SOBRE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL DOS IDOSOS	48
FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DO ESTUDO E ATIVIDADES BIOLÓGICAS	54
FIGURA 9 - APARELHO DE SOXLET	56
FIGURA 10 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE RELATIVA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), EXTRATO HEXÂNICO (EH), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE) DAS SEMENTES DE <i>A. heterophyllus</i> , EM RELAÇÃO AO PADRÃO ÁCIDO ASCÓRBICO, PELO PODER REDUTOR. * E # SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTE QUANDO COMPARADO AOS DEMAIS EXTRATOS E AO ÁCIDO ASCÓRBICO. TESTE DE DUNNET (P<0.05).....	106
FIGURA 11 -ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), EXTRATO HEXÂNICO (EH), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE) DE SEMENTES DE <i>A. heterophyllus</i> PELO MÉTODO DO SEQUESTRO DE H ₂ O ₂ . TESTE DE DUNNET (P < 0.05).	107
FIGURA 12 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), EXTRATO HEXÂNICO (EH), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE) DE SEMENTES DE <i>A. heterophyllus</i> PELO MÉTODO DA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA. *MEDIAS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTES QUANDO COMPARADOS AO PADRÃO BHT. TESTE DE DUNNET (P < 0.05).....	108
FIGURA 13 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO PADRÃO BHT, EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), EXTRATO HEXÂNICO (EH), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE) DE <i>A. heterophyllus</i> , SEMENTES, PELO MÉTODO DO TIOCIANATO. NENHUM DOS EXTRATOS APRESENTOU DIFERENÇA ESTATÍSTICA QUANDO COMPARADO AO PADRÃO BHT. TESTE DE DUNNET (P < 0.05).....	110
FIGURA 14- ATIVIDADE SIALAGOGA DO PADRÃO PILOCARPINA (P). CONTROLE (C), EXTRATO ETANÓLICO DA FOLHA (FIP – VIA INTRAPERITONEA, FVO- VIA ORAL), EXTRATO ETANÓLICO DA SEMENTE (SIP – VIA INTRAPERITONEAL, FVO	

– VIA ORAL), EXTRATO AQUOSO DA POLPA (PIP – VIA INTRAPERITONEAL, PVO – VIA ORAL) DE *A. heterophyllus*. TESTE DE DUNNET ($P < 0.05$). 116

FIGURA 15 - AVALIAÇÃO PONDERAL DOS CAMUNDONGOS DURANTE O TRATAMENTO SUBCRÔNICO (28 DIAS) COM EXTRATO BRUTO DA SEMENTE (EBS) (A – MACHOS, B – FÊMEAS) E EXTRATO BRUTO DA FOLHA (EBF) (C – MACHOS, D – FÊMEAS), EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) (E – MACHOS, F – FÊMEAS) E EXTRATO AQUOSO DA CASCA (EAC) (G – MACHOS, H – FÊMEAS) DE *A. heterophyllus*. TESTE DE DUNNET ($p < 0.05$). 118

FIGURA 16 - AVALIAÇÃO PONDERAL DOS CAMUNDONGOS DURANTE O TRATAMENTO SUBCRÔNICO (28 DIAS) COM EXTRATO BRUTO DA SEMENTE (EBS) (A – MACHOS, B – FÊMEAS) E EXTRATO BRUTO DA FOLHA (EBF) (C – MACHOS, D – FÊMEAS), EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) (E – MACHOS, F – FÊMEAS) E EXTRATO AQUOSO DA CASCA (EAC) (G – MACHOS, H – FÊMEAS) DE *A. heterophyllus*. TESTE DE DUNNET ($p < 0.05$). 119

FIGURA 17 –AVALIAÇÃO DA GLICEMIA DOS CAMUNDONGOS DURANTE O TRATAMENTO SUBCRÔNICO (28 DIAS) COM EXTRATO BRUTO DA SEMENTE (EBS) (A – MACHOS, B – FÊMEAS) E EXTRATO BRUTO DA FOLHA (EBF) (C – MACHOS, D – FÊMEAS), EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) (E – MACHOS, F – FÊMEAS) E EXTRATO AQUOSO DA CASCA (EAC) (G – MACHOS, H – FÊMEAS) DE *A. heterophyllus*. TESTE DE DUNNET ($p < 0.05$). 120

FIGURA 18 –AVALIAÇÃO DA GLICEMIA DOS CAMUNDONGOS DURANTE O TRATAMENTO SUBCRÔNICO (28 DIAS) COM EXTRATO BRUTO DA SEMENTE (EBS) (A – MACHOS, B – FÊMEAS) E EXTRATO BRUTO DA FOLHA (EBF) (C – MACHOS, D – FÊMEAS), EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) (E – MACHOS, F – FÊMEAS) E EXTRATO AQUOSO DA CASCA (EAC) (G – MACHOS, H – FÊMEAS) DE *A. heterophyllus*. TESTE DE DUNNET ($p < 0.05$). 121

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - PRINCIPAIS MEDICAMENTOS QUE PODEM CAUSAR XEROSTOMIA	31
QUADRO 2 - ENQUADRAMENTO TAXONÔMICO DE <i>Artocarpus heterophyllus</i>	40
QUADRO 3 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA	48
QUADRO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS DO ESTUDO CRÔNICO	66
QUADRO 5 - DOMÍNIOS DO ÍNDICE OHIP SEGUNDO PROBLEMAS APRESENTADOS	84

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ESPERANÇA DE VIDA AO NASCER – CURITIBA, 1980 A 2008	23
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS DOS SUJEITOS DA PESQUISA (n = 129).....	68
TABELA 3 - MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS SUJEITOS DA PESQUISA (n = 129).....	72
TABELA 4 - PLANTAS MEDICINAIS CITADAS PELOS SUJEITOS DA PESQUISA, PARTE UTILIZADA, MODO DE PREPARO E USO MEDICINAL DE CADA UMA.....	76
TABELA 5 - NÚMERO DE VEZES EM QUE CADA PLANTA MEDICINAL FOI CITADA PELOS SUJEITOS DA PESQUISA	78
TABELA 6 - RESPOSTAS DOS SUJEITOS DA PESQUISA AO INVENTÁRIO DE XEROSTOMIA (IX) (N = 129).....	80
TABELA 7 - DIFERENÇAS ENTRE AS RESPOSTAS NO IX QUANDO UTILIZADO O CROSSTABS. QUANTIDADE DE RESPOSTAS SEMPRE (N = 129)	81
TABELA 8 - FREQUENCIA DE OCORRÊNCIA DOS ITENS QUE COMPÕEM O ÍNDICE OHIP-14 (N = 129)	83
TABELA 9 - RESULTADO DA AUTOPERCEPÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA QUANDO APLICADO O TESTE GOHAI (N = 129)	86
TABELA 10 - COMPARAÇÕES ENTRE AS RESPOSTAS DO GOHAI.....	87
TABELA 11– PONTUAÇÕES ALCANÇADAS NAS RESPOSTAS DO GOHAI (N = 129)	88
TABELA 12 - PREVALÊNCIA, FREQUÊNCIA E SEVERIDADE DOS IMPACTOS BUCAIS NOS DESEMPENHOS DIÁRIOS - OIDP (N = 129)	88
TABELA 13 - RELAÇÃO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DESEMPENHO DIÁRIO E VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS. FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS DOS INDIVÍDUOS QUE RELATARAM IMPACTO ODONTOLÓGICO	90
TABELA 14 - ANÁLISE DA SALIVA COLETADA (N = 96)	91
TABELA 15 - ANO DE CONCESSÃO, PAÍS DE ORIGEM E PRODUTO PATENTEADO	92
TABELA 16 - ÁCIDOS COM POTENCIAL SIALAGOGO, EXTRAÍDOS DE PRODUTOS NATURAIS	95

TABELA 17 - TEOR DE UMIDADE DE DIFERENTES PARTES MORFOLÓGICAS DE <i>Artocarpus heterophyllus</i>	102
TABELA 18 - CINZAS TOTAIS PRESENTES EM DIFERENTES PARTES MORFOLÓGICAS DE <i>Artocarpus heterophyllus</i>	103
TABELA 19 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE RELATIVA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE), EXTRATO HEXÂNICO (EH) DE <i>Artocarpus heterophyllus</i> , SEMENTES EM RELAÇÃO AOS PADRÕES RUTINA E ÁCIDO ASCÓRBICO, PELA REDUÇÃO DO COMPLEXO FOSFOMOLIBDÊNICO	104
TABELA 20 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE RELATIVA DO EXTRATO AQUOSO DE FRUTOS DE <i>Artocarpus heterophyllus</i> , EXTRATO BRUTO DE FOLHAS, E EXTRATO AQUOSO DE CASCA DE <i>A. heterophyllus</i> EM RELAÇÃO AO PADRÃO ÁCIDO ASCÓRBICO, PELA REDUÇÃO DO COMPLEXO FOSFOMOLIBDÊNICO	104
TABELA 21 - EFEITO DE DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE EXTRATO BRUTO DE SEMENTES (EBS), EXTRATO AQUOSO DE FRUTOS (EAF), EXTRATO BRUTO DE FOLHAS (EBF) E EXTRATO AQUOSO DE CASCA (EAC) DE <i>Artocarpus heterophyllus</i> NA ATIVIDADE HEMOLÍTICA	112
TABELA 22 - EFEITO DE DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE DE EXTRATO BRUTO DE SEMENTES (EBS), EXTRATO AQUOSO DE FRUTOS (EAF), EXTRATO BRUTO DE FOLHAS (EBF) E EXTRATO AQUOSO DE CASCA (EAC) DE <i>Artocarpus heterophyllus</i> NA MORTALIDADE DE DL ₅₀ DE <i>A. Salina</i>	113
TABELA 23 - ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAF), EXTRATO HEXÂNICO (EH) DAS SEMENTES DE <i>Artocarpus heterophyllus</i>	114
TABELA 24 - MÉDIA DO PESO CORPORAL (GRAMAS±DESVIO PADRÃO) DE CAMUNDONGOS ORALMENTE EXPOSTOS AO EXTRATO BRUTO DE FOLHAS E SEMENTES E EXTRATO AQUOSO DO FRUTO E CASCA DE <i>Artocarpus heterophyllus</i> NAS DOSES DE 100, 200, 1000 E 2000 MG/KG (n = 6)	117
TABELA 25 - PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS DE GRUPOS DE CAMUNDONGOS MACHOS E FÊMEAS APÓS UM TRATAMENTO ORAL DE 28 DIAS COM EXTRATO BRUTO DE SEMENTES (EBS), FOLHAS (EBF) E EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) E CASCA (EAC) DE <i>Artocarpus heterophyllus</i> NA DOSE DE 100 MG/KG (N = 6).....	122

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA – Atividade Antioxidante

AAR % - Atividade Antioxidante relativa

ANOVA – Análise de Variância

AST – Aspartato amino transferase

ALT – Alanina amino transferase

BRA - Brasil

CAT– Catalase

CIM– Concentração Inibitória Mínima

CIP – Classificação Internacional de Patentes

DMSO –Dimetilsulfóxido

EEB– Extrato Etanólico Bruto

EH– Extrato Hexânico

ECL– Extrato clorofórmico

EAE– Extrato Acetato de etila

EUA – Estados Unidos da América

FR – França

GOHAI – Geriatric Oral Health Assessment Index

GSH – Glutathione redutase

INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial

IRL - Irlanda

ITL - Itália

IV– Infravermelho

JP - Japão

OHIP -14 – Oral Health Impact Profile

OIDP – Oral Impact Daily Performance

PL– Peroxidação Lipídica

PR– Paraná

RPM– Rotações por Minuto

RU – Russia

SUI - Suíça

T-BARS – Ácido Tiobarbitúrico

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UI– Unidade Internacional

UV– Ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

μg – Micrograma

$\mu\text{g/mL}$ – Micrograma por mililitro

μL – Microlitro

$^{\circ}\text{C}$ – Graus Celsius

C– Carbono

CIM– Concentração Inibitória Mínima

CLM– Concentração Letal Mínima

CL_{50} – Concentração letal média

DL_{50} – Dose letal média

DPPH –1,1-difenil-2-picril-hidrazil

IC_{50} – Concentração inibitória média

cm– Centímetro

g– Grama

H_2SO_4 – Ácido sulfúrico

H_2O_2 – Água oxigenada

Hz– Hertz

M– Molar

mg– Miligramas

mg/mL – Miligrama por mililitro

mL– Mililitro

mm – Milímetros

Na_2SO_4 – Sulfato de sódio

NaCl– Cloreto de Sódio

NaOH– Hidróxido de Sódio

NH₄OH– Hidróxido de amônio

pH– Potencial hidrogeniônico

v/v– Volume/volume

%– Por cento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVO GERAL	19
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
1.2.1	Objetivos específicos: Qualidade de vida	19
1.2.2	Objetivos específicos: Patentes	19
1.2.3	Objetivos específicos: Atividades biológicas	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1	AUTOPERCEPÇÃO E QUALIDADE DE VIDA	21
2.2	IDOSOS	21
2.3	Saliva, HIPOSSALIVAÇÃO E XEROSTOMIA	24
2.4	ASPECTOS BUCAIS NO ENVELHECIMENTO	27
2.5	XEROSTOMIA EM IDOSOS	29
2.5.1	Diagnóstico da xerostomia	32
2.6	MEDIDA DA QUALIDADE DE VIDA EM IDOSOS COM XEROSTOMIA	32
2.6.1	Inventário de Xerostomia (IX)	34
2.6.2	<i>Oral Health Impact Profile</i> - OHIP 14	34
2.6.3	<i>Geriatric Oral Health Assessment Index</i> – GOHAI	35
2.6.4	<i>Oral Impact Daily Performance</i> – OIDP	36
2.7	TRATAMENTO DA XEROSTOMIA	37
2.8	PRODUTOS NATURAIS	38
2.9	CONSIDERAÇÕES SOBRE O GÊNERO <i>Artocarpus</i>	39
2.10	JACA (<i>Artocarpus heterophyllus</i>)	39
2.10.1	Semente de <i>Artocarpus heterophyllus</i>	41
2.10.2	Folhas de <i>Artocarpus heterophyllus</i>	43
2.10.3	Frutos de <i>Artocarpus heterophyllus</i>	43
2.11	TOXICIDADE DE PRODUTOS NATURAIS	44
2.12	ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	46
3	MATERIAL E MÉTODOS	47
3.1	MATERIAL E MÉTODOS: QUALIDADE DE VIDA	47
3.1.1	População do estudo	48
3.1.1.1	Critérios para seleção da amostra	48
3.1.1.2	Coleta de dados	49
3.1.2	Instrumentos de avaliação	49
3.1.3	Técnica de sialometria	50
3.1.4	Análise estatística	50
3.2	MATERIAL E MÉTODOS: PATENTE	52

3.3 MATERIAL E MÉTODOS: COLETA DO MATERIAL VEGETAL.....	53
3.3.1 Escolha da espécie vegetal a ser estudada.....	53
3.3.2 Coleta do material vegetal	53
3.4 MATERIAL E MÉTODOS: ENSAIOS FÍSICO QUÍMICOS	54
3.4.1 Determinação da perda por dessecação.....	54
3.4.2 Determinação das cinzas totais.....	55
3.5 MATERIAL E MÉTODOS: OBTENÇÃO DOS EXTRATOS.....	55
3.5.1 Extratos brutos etanólicos	55
3.5.2 Extratos aquosos.....	55
3.5.3 Determinação de resíduo seco	56
3.6 MATERIAL E MÉTODOS: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	56
3.6.1 Avaliação da atividade antioxidante pelo método do complexo Fosfomolibdênio	57
3.6.2 Avaliação da atividade antioxidante pelo método do poder redutor (Azul da Prússia).....	57
3.6.3 Avaliação da atividade antioxidante pelo método de sequestro do H ₂ O ₂	58
3.6.4 Avaliação da atividade antioxidante pelo método da inibição da peroxidação lipídica (método T-BARS – substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico).....	58
3.6.5 Avaliação da atividade antioxidante pelo método do Tiocianato Férrico	59
3.6.6 Avaliação da atividade antioxidante pela redução do radical 2,2- difenil-1-picril-hidrazila DPPH.....	59
3.6.7 Análise estatística da atividade antioxidante nos diferentes métodos utilizados....	60
3.6.8 Quantificação de fenóis totais nos extratos do fruto, folhas, sementes e casca de <i>Artocarpus heterophyllus</i>	60
3.7 MATERIAL E MÉTODOS: ENSAIOS BIOLÓGICOS	61
3.7.1 Atividade hemolítica	61
3.7.2 Avaliação da atividade tóxica frente à <i>Artemia salina</i> em laboratório	61
3.7.3 Atividade antineoplásica.....	62
3.7.4 Experimentos utilizando animais	64
3.7.4.1 Verificação da atividade dos extratos de sementes, frutos e folhas de <i>Artocarpus heterophyllus</i> sobre a produção de saliva.....	64
3.7.4.2 Ensaios de toxicidade aguda	65
3.7.4.3 Ensaios de toxicidade sub crônica	65
3.7.4.4 Verificação do ciclo estral.....	66
3.7.4.5 Expressão dos dados e análise estatística	67
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	68
4.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO: QUALIDADE DE VIDA	68
4.1.1 Sujeitos da pesquisa	68
4.1.2 Instrumentos de qualidade de vida.....	79

4.1.2.1 Inventário de Xerostomia (IX).....	79
4.1.2.2 <i>Oral Health Impact Profile</i> (OHIP 14)	82
4.1.2.3 <i>Geriatrics Oral Health Assessment</i> (GOHAI)	85
4.1.2.4. <i>Oral Impact Daily Performance</i> (OIDP)	88
4.1.3 Análise da saliva.....	90
4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO: PATENTES	92
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO: ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS	102
4.3.1 Determinação do teor de umidade.....	102
4.3.2 Determinação de cinzas totais.....	102
4.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO: ATIVIDADE ANTIOXIDANTE.....	103
4.4.1 Avaliação da atividade antioxidante pelo método do complexo Fosfomolibdênio	103
4.4.2 Atividade antioxidante pelo método do poder redutor (Azul da Prússia)	105
4.4.3 Atividade antioxidante pelo método do sequestro do H ₂ O ₂	106
4.4.4 Avaliação da atividade antioxidante pelo método da inibição da peroxidação lipídica (método T-BARS – substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico).....	107
4.4.5 Atividade antioxidante pelo método do tiocianato	109
4.4.6 Avaliação da atividade antioxidante pela redução do radical 2,2- difenil-1-picril-hidrazila DPPH.....	110
4.4.7 Doseamento do conteúdo dos compostos fenólicos.....	111
4.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO: ATIVIDADES BIOLÓGICAS	112
4.5.1 Atividade hemolítica	112
4.5.2 Ensaio de toxicidade frente à <i>Artemia Salina</i>	112
4.5.3 Atividade antineoplásica.....	113
4.5.4 Atividade dos extratos de sementes, frutos e folhas de <i>Artocarpus heterophyllus</i> sobre a produção de saliva	116
4.5.5 Ensaios de toxicidade aguda	117
4.5.6 Ensaios de toxicidade subcrônica	118
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	126
REFERÊNCIAS.....	127
APÊNDICE 1	144
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	144
APÊNDICE 2	148
QUESTIONÁRIO SÓCIO ECONÔMICO	148
ANEXO 1	151
INVENTÁRIO DE XEROSTOMIA (IX).....	151
ANEXO 2	153
ORAL HEALTH IMPACT PROFILE (OHIP-14).....	153

ANEXO 3	155
GERIATRIC ORAL HEALTH ASSESSMENT INDEX (GOHAI)	155
ANEXO 4	157
ORAL IMPACT ON DAILY PERFORMANCE (OIDP).....	157
ANEXO 5	160
PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	160
ANEXO 6	163
PARECER COMITÊ DE ÉTICA PARA USO ANIMAL	163

1 INTRODUÇÃO

O interesse no envelhecimento e suas repercussões têm sido crescente, e apresenta-se como um reflexo do processo de transição demográfica acompanhado mundialmente. O aumento da expectativa de vida e a diminuição das taxas de mortalidade decorrem da implementação de novas tecnologias em saúde, refletidas por meio de melhoria das condições sanitárias ambientais, nutricionais e de higiene pessoal, elementos que nem sempre se reproduzem em sociedades em desenvolvimento. (RODRIGUES et al., 2004). Pesquisas em idosos têm demonstrado a importância da compreensão do envelhecimento sob a ótica biopsicossocial. (RODRIGUES et al., 2004). Esta mudança de paradigma trouxe à luz o interesse pelo estudo da qualidade de vida, e sua influência no processo saúde-doença, sendo necessário o estabelecimento de conceitos e o desenvolvimento de instrumentos capazes de mensurá-la.

Muito se tem estudado sobre os efeitos de condições adversas funcionais, sociais e psicológicas sobre a cavidade bucal, visto que tais efeitos levam em consideração as experiências e os comportamentos dos indivíduos com relação à doença, e se fundamentam a partir de indicadores subjetivos ou sócio dentais em saúde bucal. (SHEIHAM et al., 2001). A saúde bucal merece atenção, uma vez que, os serviços odontológicos não oferecem ações prioritárias a esse grupo populacional que possui altos níveis de edentulismo e alta prevalência de cárie e de doenças periodontais. (SHEIHAM et al., 2001).

O relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2009), reconheceu que as doenças bucais causam dor, sofrimento, constrangimentos psicológicos e privações sociais, acarretando prejuízos em nível individual e coletivo. (OMS, 2009). Instrumentos validados e confiáveis, com a finalidade de medir de forma subjetiva a doença bucal, têm sido utilizados rotineiramente, para coletar dados de saúde bucal sob a perspectiva do indivíduo, tanto em nível populacional quanto individual. (SILVA et al., 2005). No Brasil, existe pouca literatura disponível sobre a utilização de indicadores sócio dentais, contudo, trata-se de um assunto que apresenta relevância de enfoque nos aspectos psicológicos e sociais, pois traz uma nova visão da relação entre saúde bucal e qualidade de vida. Dessa forma, faz-se importante a realização de estudos que incorporem e demonstrem essa nova forma de avaliação das condições de saúde bucal, proporcionando o conhecimento da prevalência do impacto da saúde bucal no desempenho diário da população brasileira.

Hipossalivação é a redução, ou ausência de secreção salivar podendo ocorrer por problemas relacionados diretamente às glândulas salivares, ou por motivos de ordem geral,

diminuindo ou reprimindo a produção de saliva. (VELASCO et al., 1994). Para Feio e Sapeta (2005), as causas da hipossalivação ou da xerostomia, que é a queixa que a mesma traz, estão associadas a fatores que afetam o centro salivar como emoções, jejum frequente, Doença de Parkinson, menopausa, fatores que alteram a secreção autônoma da saliva como as encefalites, tumores cerebrais, tabagismo, desidratação do doente, e cerca de 400 fármacos, dos quais se enfatizam os opioides, os anti-histamínicos, os antidepressivos, os antiepilépticos, os ansiolíticos e os anticolinérgicos, além de anti-hipertensivos. (DE MATOS et al., 2010).

No campo farmacêutico, onde o risco e o custo de uma nova molécula ativa são elevados, torna-se importante estabelecer mecanismos de proteção que estimulem a inovação. (QUEIROZ; GONZALES, 2001). Neste contexto, o sistema de patentes é um instrumento utilizado para o desenvolvimento econômico e tecnológico. (QUEIROZ; GONZALES, 2001). Podem ser patenteados novos produtos, novos usos, novas tecnologias, que possam ser aplicados em diversas áreas, entre elas a área farmacêutica.

Apesar das pesquisas realizadas para o alívio do sintoma de xerostomia, atualmente não existe nenhum tratamento padronizado, existindo apenas produtos para o alívio do sintoma. Dentre as novas terapias para o tratamento da hipossalivação ou xerostomia, as mais promissoras derivam de produtos naturais, mais precisamente de plantas medicinais.

O uso das plantas medicinais empregadas tanto para a alimentação da população humana quanto para fins medicinais, esteve presente ao longo do tempo. (ALMASSY JUNIOR et al., 2004). Esta opção terapêutica é a alternativa de uso para muitos brasileiros, principalmente em regiões com déficit da infraestrutura na área da saúde (LIMA et al., 2014), que utilizam essa prática para si e para seus animais.

A elucidação das substâncias ativas presentes nas plantas, bem como seus mecanismos de ação, vem sendo um dos maiores desafios para a química farmacêutica, bioquímica e a farmacologia. As plantas contêm inúmeros constituintes, e seus extratos, quando testados podem apresentar efeitos sinérgicos entre os diferentes princípios ativos devido à presença de compostos de classes ou estruturas diferentes contribuindo para a mesma atividade. No estudo da atividade biológica de extratos vegetais é importante a seleção de bioensaios para a detecção do efeito específico, e os sistemas de ensaio devem ser simples, sensíveis e reprodutíveis. (MACIEL et al., 2002).

A jaca, fruto produto da jaqueira (*Artocarpus heterophyllus*) é um fruto comercializado e consumido quase que exclusivamente na forma *innatura* o que leva a um índice elevado de perda na pós-colheita. Esse fato evidencia a necessidade de processos

simples e baratos que possam oferecer para os produtores aproveitarem melhor o fruto da jaqueira. (MELO et al., 2006). Dos subprodutos da jaqueira, as sementes da jaca (15 a 25% do fruto), são muito utilizadas na alimentação humana, podendo ser cozidas ou torradas em forno ou assadas à brasa além de serem nutritivas, são saborosas. (SILVA et al., 2007a). A farinha da semente de jaca pode ser aproveitada na alimentação humana como ingrediente de “multimisturas”, devido sua riqueza em proteínas e ferro. (SILVEIRA, 2000).

Por ser uma planta que apresenta várias partes a ser aproveitadas (fruto, semente, casca e folhas), por já apresentar uma fitoquímica extensamente estudada, e por apresentar inúmeras características a serem estudadas, a espécie *Artocarpus heterophyllus* apresenta-se promissora.

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal do idoso, elencar patentes contendo fármacos, drogas, preparações medicinais e/ou medicamentos para o uso no tratamento da hipossalivação ou xerostomia, estudar as atividades biológicas e toxicidade de *Artocarpus heterophyllus*.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Por apresentarmos 3 temas distintos nos objetivos gerais, dividiremos os objetivos específicos de cada tema. Os temas serão classificados em: 1 Qualidade de vida relacionada à saúde bucal, 2 Patentes, 3 Atividades biológicas.

1.2.1 Objetivos específicos: Qualidade de vida relacionada à saúde bucal

- Aplicar instrumento de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde bucal em idosos pacientes de clínicas odontológicas em Curitiba e Região Metropolitana;
- Realizar levantamento socioeconômico desses indivíduos, assim como principais medicamentos e plantas medicinais que eles utilizam;
- Verificar a presença de xerostomia em pacientes idosos em uso de polimedicação, por meio de instrumentos de avaliação próprios para avaliação da saúde bucal, e por meio da realização de testes de sialometria.

1.2.2 Objetivos específicos: Patentes

- Realizar levantamento de patentes depositadas e publicadas nas bases de dados nacionais para o tratamento ou alívio dos sintomas de xerostomia;
- Verificar quais as patentes contêm produtos naturais em sua composição.

1.2.3 Objetivos específicos: Atividades biológicas

- Testar a ação sialagoga da polpa da jaca (*Artocarpus heterophyllus*) *in vivo*;
- Conhecer as atividades antioxidantes de extratos obtidos a partir das sementes, folhas e polpa de *Artocarpus heterophyllus*;

- Testar a toxicidade *in vitro* e *in vivo* de extratos obtidos a partir de semente, folhas e polpa de *Artocarpus heterophyllus*.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AUTOPERCEPÇÃO E QUALIDADE DE VIDA

O termo “Qualidade de vida” tem sido abordado constantemente na literatura geriátrica internacional. De acordo com Werner (1998), quanto mais longa a vida média da população, mais importante se torna o conceito de qualidade de vida, e a saúde bucal tem um papel relevante na qualidade de vida do idoso, pois uma saúde bucal comprometida pode afetar o nível nutricional, o bem-estar físico e mental, além de diminuir o prazer de uma vida social ativa.

A expressão “qualidade de vida” tem várias vertentes, que compreendem desde um conceito popular, amplamente utilizado na atualidade – em relação a sentimentos e emoções, relações pessoais, eventos profissionais, propagandas da mídia, política, sistemas de saúde, atividades de apoio social, dentre outros –, até a perspectiva científica, com vários significados na literatura médica. (PEREIRA et al., 2006).

Em relação a seu emprego o termo qualidade de vida vem sendo associado a diversos significados, como condições de saúde e funcionamento social. Qualidade de vida relacionada à saúde (*health related quality of life*) e estado subjetivo de saúde (*subjective health status*) são conceitos relacionados à avaliação subjetiva do paciente e ao impacto do estado de saúde na capacidade de se viver plenamente. (FLECK et al., 1999). A qualidade de vida reflete a percepção que têm os indivíduos de que suas necessidades estão sendo satisfeitas ou, ainda, que lhes estão sendo negadas oportunidades de alcançar a felicidade e a autorrealização, com independência de seu estado de saúde físico ou das condições sociais e econômicas. (WHOQOL, 1994).

2.2 IDOSOS

Idoso é uma pessoa considerada de terceira idade. A Organização Mundial da Saúde classifica cronologicamente como idosos as pessoas com mais de 65 anos de idade em países desenvolvidos e com mais de 60 anos de idade em países em desenvolvimento. As pessoas idosas têm habilidades limitadas, e mudanças físicas e emocionais que expõem um perigo à sua qualidade de vida. (OMS, 2005). A progressão da idade é acompanhada de mudanças previsíveis em praticamente todos os órgãos e sistemas do organismo com tendência à diminuição da reserva fisiológica. Tais modificações, embora características da idade

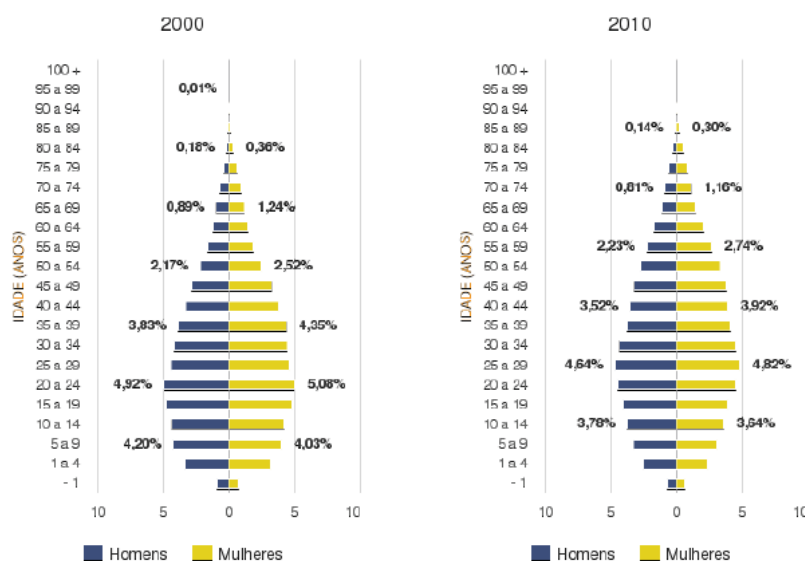
avançada, podem ser evitadas. A massa corporal magra, constituída pelas massas celular e extracelular, diminui, embora o peso possa permanecer estável devido ao aumento da massa gordurosa. (GILLES, 1999).

No Brasil existe uma legislação específica que trata do cidadão idoso. Composta por 118 artigos, a legislação é dividida em capítulos específicos dedicados aos idosos, como os que tratam do direito à vida, alimento, saúde, educação, lazer, trabalho, previdência e assistência social, habitação e transporte. No texto, há ainda capítulos inteiros sobre o atendimento às pessoas da terceira idade tanto no âmbito da própria família como em entidades destinadas a esse fim, com normas que determinam desde instalações físicas adequadas até a fiscalização pelo poder público e pela sociedade. (BRASIL, 2003).

Na cidade de Curitiba, igualmente ao que tem ocorrido no Brasil e no mundo, houve um declínio na taxa de natalidade e redução na mortalidade, promovendo um aumento na expectativa de vida para 77,1 anos (IGBE, 2017), alterando a pirâmide etária de base larga, característica de cidade jovem dos anos 80, para a de base mais estreita (Figura 1), ilustrando a transição demográfica.

Na cidade de Curitiba, como em todo o país, as doenças do aparelho circulatório são a principal causa de óbito dos idosos, representando, isoladamente, 38% dos óbitos em 2008 e 2009. Neste mesmo período, as outras causas de morte foram de doenças do aparelho respiratório, neoplasias, doenças endócrino-nutricionais (em especial o *Diabetes mellitus*), doenças do aparelho digestivo, causas externas (como violência e acidentes) e doenças do sistema nervoso. (SMS, 2017).

FIGURA 1 - PIRÂMIDE ETÁRIA - CURITIBA, 2000 E 2010



FONTE: Adaptado de SMS/CE (2017)

O envelhecimento está associado também a alterações morfológicas, funcionais e patológicas nos órgãos e sistemas vitais, sendo o cardiovascular, o respiratório e o renal os mais descritos. (GILLES, 1999).

A possibilidade de uma vida longa para o ser humano está ligada às descobertas e transformações, principalmente no que diz respeito à área da prevenção e cura, engenharia sanitária e urbana, avanços tecnológicos e educacionais, e sistemas de integração e adaptação social do indivíduo. Okuma (1998) acrescenta que a velhice não é definível por simples cronologia, e sim pelas condições físicas, funcionais, mentais e de saúde do indivíduo, sugerindo que o processo de envelhecimento é pessoal e diferenciado. Nessa perspectiva, o envelhecimento humano constitui um padrão de modificações e não um processo unilateral, mas sim, a soma de vários processos entre si, os quais envolvem aspectos biopsicossociais. Portanto, na velhice como em qualquer outra idade, há pessoas sãs e pessoas doentes. (OKUMA, 1998).

A idade avançada é acompanhada por perdas, acentuando-se os problemas de saúde, de depressão e, muitas vezes, de rejeição, apesar de ser a fase da sabedoria e da maturidade. As alterações psicológicas surgem por meio de diversos fatores que podem conduzir ao engrandecimento ou ao esgotamento do idoso. Com o envelhecimento, as habilidades verbais, a memória e a atenção se deterioram com mais facilidade, enquanto que as habilidades numéricas, a capacidade imaginativa e de julgamento permanecem quase que intactas. (FAJARDO et al., 2003).

Para Dunkerson (1997), o grupo da terceira idade é o mais heterogêneo entre todas as idades, acumulando diversas experiências tais como as diferenças de personalidade, nível de educação, nível econômico, tipo de trabalho, estilo de vida, crença religiosa e local de moradia. Devido à sua heterogeneidade, a chamada Terceira Idade é dividida em 3 subgrupos. Esse critério foi adotado pelo grupo de trabalho da Organização Mundial de Saúde e Federação Dentária Internacional para estudar as necessidades em saúde bucal dos idosos. Segue a classificação:

- Funcionalmente independentes: indivíduos sadios, que podem apresentar duas ou mais doenças crônicas não graves, controladas por medicação, e que vivem sem necessitar de ajuda;
- Parcialmente dependentes ou fragilizados: indivíduos com problemas físicos debilitantes, crônicos, de caráter médico ou emocional, e incapazes de manter independência total sem uma assistência continuada. A maioria desses idosos vive na comunidade com serviços de suporte;

- Totalmente dependentes ou funcionalmente dependentes: indivíduos cujas capacidades estão afetadas por problemas físicos debilitantes crônicos, médicos e/ou emocionais que os impossibilitam de manter autonomia. São normalmente pessoas institucionalizadas, que recebem ajuda permanente.

As queixas estomatológicas mais frequentes nessa população, além das neoplasias malignas, das queixas neuropáticas e dos processos inflamatórios relacionados ao uso de próteses removíveis, tem se tornado bastante importante a queixa de boca seca, responsável por impacto negativo considerável sobre a qualidade de vida desses pacientes. A queixa de boca seca, ou xerostomia, nem sempre corresponde a uma real redução do fluxo salivar, dessa forma há pacientes que se queixam de boca seca e não apresentam sinais objetivos de hipossalivação e por outro lado pacientes que mostram redução objetiva do fluxo salivar e não se queixam de boca seca. (TERCI, 2007).

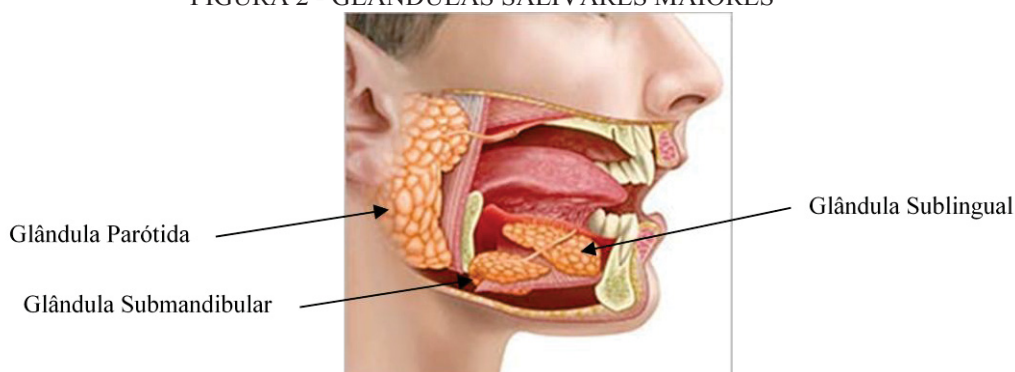
2.3 SALIVA, HIPOSSALIVAÇÃO E XEROSTOMIA

A saliva é um fluido aquoso encontrado na cavidade oral, composto por uma mistura complexa de produtos secretórios orgânicos e inorgânicos. (LIMA et al., 2014). Considerado um dos principais fluidos do corpo humano, a saliva é composta essencialmente por água e uma grande variedade de eletrólitos, como sódio, potássio, bicarbonato, cálcio, magnésio e fosfatos, imunoglobulinas, enzimas, proteínas, como a mucina (principal glicoproteína), e produtos nitrogenados como uréia e amônia. (TERCI, 2007). Esses componentes interagem modificando e interferindo na capacidade tampão da saliva, no metabolismo da placa dental, no processo de desmineralização e remineralização dos dentes e na ação antimicrobiana da saliva. (LIENA-PUY, 2006). O pH salivar normal é, em média, 6,7, podendo variar de 5 a 7, alterando-se diretamente com o pH do sangue (teor de CO₂).

Cerca de 93% desse fluido oral origina-se de três pares de glândulas salivares maiores, as glândulas parótidas, as submandibulares e as sublinguais (Figura 2).

Além de umidificar os tecidos moles e duros da boca, a saliva auxilia na formação e deglutição do bolo alimentar, sendo também essencial na retenção das próteses totais, protegendo os tecidos contra danos causados por agentes mecânicos ou microbianos. (LIENA-PUY, 2006).

FIGURA 2 - GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES



FONTE: Adaptado de Anatomia do corpo humano (2017)

As glândulas salivares consistem em uma série de ductos ramificados, acabando na porção secretora terminal, conhecida como ácino, de formato esférico ou tubular. O ducto excretor principal, que desemboca dentro da cavidade oral, divide-se progressivamente em ductos excretores menores intralobulares, que adentram nos lóbulos das glândulas. O componente predominante do ducto interlobular é o ducto estriado, que determina maior modificação da saliva primária. (NANCI, 2008; VARGA, 2012). Assim, os diversos ácinos são ligados por ductos intercalados, e a saliva secretada é drenada para a cavidade oral através de ductos estriados e excretores. Os ácinos e as células dos ductos das glândulas salivares expressam vários receptores ionotrópicos e metabotrópicos P2, tanto no lúmen como nas membranas basais. (LEE et al., 2012).

A secreção salivar depende de dois mecanismos independentes presentes no Sistema Nervoso Autônomo, embora seja conhecido que vários hormônios podem modular a composição salivar. Se o estímulo para a produção salivar for a partir do Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático, a atuação da Acetilcolina em receptores muscarínicos promoverá uma secreção será mais aquosa (uma composição maior de água e eletrólitos), contudo, se a estimulação for simpática a partir da ação da Adrenalina em receptores $\alpha 1$, $\beta 1$ e $\beta 2$ a mesma será mais protéica e apresentará um menor volume. (SCULLY, 2003).

Em condições normais, ocorre secreção de cerca de 0,5 ml de saliva por minuto, variando de 0,5 a 1 litro de saliva por dia (CATALÁN et al., 2009), quase que totalmente do tipo mucoso, exceto durante o sono, quando a secreção é reduzida. (GUYTON; HALL, 2006). Nesse contexto, observa-se que a secreção salivar se torna extremamente importante para a manutenção da saúde dos tecidos orais, uma vez que o fluxo salivar contribui para a higiene desses tecidos, e também por que a saliva contém vários fatores capazes de destruir micro-organismos.

Diversos fatores podem alterar a secreção autônoma da saliva, entre eles pode-se destacar as emoções (depressão), doenças sistêmicas como *Diabetes Mellitus*, encefalites, e um grande número de medicamentos. (ETTINGER, 1996). A saliva é um dos fluidos mais complexos, versáteis e importantes do corpo, compreendendo uma vasta extensão de necessidades fisiológicas. (LIMA et al., 2014). A saliva secretada possui papel multifuncional, pois na cavidade oral protege dentes e mucosa contra os efeitos prejudiciais de toxinas microbianas, de estímulos nocivos e de traumas menores decorrentes da presença alimentar, além de favorecer meio adequado para os receptores gustativos, e a capacidade de comunicação através da fala. Clinicamente, o papel mais relevante da saliva é a manutenção da saúde oral. Contudo, a saliva exerce ainda papel importante na fisiologia esofágica, no processo digestivo e na proteção das células gástricas. (MESE; MATSUO, 2007).

Embora as glândulas salivares menores e sublingual, que secretam a maior parte do componente mucina da saliva, correspondam apenas a 10% do volume total de saliva, seu comprometimento funcional, por exemplo, devido a doenças autoimunes ou irradiação, resulta em xerostomia. (SOM; BRANDWEIN, 2003).

Segundo Coimbra (2009), hipossalivação ocorre quando o fluxo salivar em repouso (FSR) e o fluxo salivar estimulado (FSE) encontram-se em quantidades diminuídas. Por outro lado, de acordo com o mesmo autor, xerostomia se define como a sensação subjetiva de boca seca, que ocorre quando apenas o FSR fica menor que 50% ou nos casos em que há uma alteração na composição salivar, como por exemplo, perda de mucina e consequente queda do poder lubrificante.

A hipossalivação pode ocorrer também por problemas relacionados diretamente às glândulas salivares, ou por motivos de ordem geral, diminuindo ou reprimindo a produção de saliva, que como efeito secundário causará a diminuição do fluxo salivar. (VELASCO et al., 1994). Sabe-se que a hipossalivação possui etiologia diversa e que a mesma pode causar implicações físicas, psicológicas e sociais. A causa mais estudada da hipossalivação está relacionada ao uso de medicamentos. (ETTINGER et al., 1996).

Os autores, em geral, colocam como controversa a diminuição do fluxo salivar relacionada à idade e apresentam também como outras causas a utilização de drogas que inibem a produção de saliva. Para Feio e Sapeta (2005) as causas da xerostomia estão associadas a fatores que afetam o centro salivar como emoções, jejum frequente, doença de Parkinson, menopausa e fatores que alteram a secreção autônoma da saliva como as encefalites, tumores cerebrais, tabagismo e a desidratação do doente, assim como cerca de

400 fármacos, dos quais se enfatizam opióides, anti-histamínicos, antidepressivos, anti-epilépticos, ansiolíticos e anticolinérgicos.

A xerostomia, quando presente, proporciona o aparecimento de fatores indesejáveis como halitose grave, língua lisa, vermelha e atrófica, síndrome de ardência bucal, fissuras e rachaduras na comissura labial, ulceração e dor, dificuldade para engolir e pouca retenção de próteses dentárias, diminuição da acuidade do paladar, doenças fúngicas como candidíase pseudomembranosa aguda ou atrófica crônica, problemas com a fala, diminuição do pH e diminuição da capacidade de tamponamento, mudanças na microbiota bucal, aumentando o risco e a progressão de cáries e doença periodontal. (FEIO; SAPETA, 2005; ZUMAËTA et al., 1998). Dessa forma, é sabido que a ocorrência de xerostomia produz um enorme impacto sobre a qualidade de vida do paciente devido a diversas complicações resultantes dessa condição.

Os pacientes que apresentam xerostomia frequentemente se queixam de dificuldade de engolir alimentos, especialmente alimentos secos sem líquido, de ter sensação de queimação quando comem alimentos picantes e frutas (MELLO, 2005); de língua dolorosa, de diminuição do paladar, desconforto oral, dor, mucosite, aumento da incidência de cáries e doença periodontal. (PAPAS et al., 1998).

Uma das causas da xerostomia, não relacionada a agentes externos é a Síndrome de Sjögren, também conhecida como síndrome “sicca” ou seca pela diminuição da secreção das glândulas lacrimais e salivares. Pode ser classificada em primária e secundária. Nas formas primárias não está associada a outras doenças autoimunes, sendo observado um envolvimento mais sistêmico. A forma secundária é mais frequente e ocorre associada com doenças autoimunes reumáticas ou doenças difusas do tecido conjuntivo. As manifestações da síndrome “sicca” podem ser encontradas na artrite reumatoide, no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na esclerose sistêmica, na cirrose biliar primária e em outras doenças reumáticas. (GOMES et al., 2010).

2.4 ASPECTOS BUCAIS NO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento aumenta a vulnerabilidade para várias doenças bucais devido às alterações funcionais ou fisiológicas próprias do idoso. (REZENDE, 2005). Todos os tecidos da cavidade oral sofrem atrofia e perda de elasticidade, desde a mucosa até as estruturas ósseas, passando pelos tecidos de sustentação e estruturas musculares. (ALENCAR e

CURIATTI, 1994). Muitos problemas odontológicos encontrados no idoso são complicações de processos patológicos acumulados durante toda a vida do indivíduo, devido à higiene bucal deficiente, iatrogenia, falta de orientação e de interesse em saúde bucal, e ao não acesso aos serviços de assistência odontológica. (PUCCA Jr, 1996).

A cavidade bucal da pessoa idosa apresenta mudanças decorrentes do envelhecimento relacionado ao funcionamento normal ou patológico de suas estruturas. Algumas dessas alterações são observadas em consequência das manifestações de doenças sistêmicas, deficiências nutricionais, efeitos colaterais pelo uso de fármacos, o que repercute no funcionamento dos tecidos periodontais, na dentição, nas glândulas salivares e mucosas orais. (PEREIRA et al., 2006).

Cárie coronária e radicular, periodontopatias, edentulismo, desgastes dentais, lesões de tecidos moles, xerostomia, dores orofaciais, desordens têmporo mandibulares, problemas de oclusão e câncer bucal são relatados como os problemas de saúde bucal mais prevalentes no idoso. (RUTKAUSKAS, 1997). Rosa et al. (1999), relatam as seguintes condições clínicas fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento que podem estar presentes na cavidade bucal do idoso: redução da capacidade gustativa, alteração das glândulas salivares, alterações no periodonto, alterações no sistema mastigatório, alterações na estrutura dental e mucosa oral. Alguns dos achados mais prevalentes em pacientes com hipossalivação ou xerostomia são: cáries dentárias, lábios ressecados, boca seca, disfagia, gengivite, halitose, problemas mastigatórios, mucosite, candidose orofaríngea, má aderências das próteses dentárias, dificuldades em dormir, dificuldades em falar, lesões orais traumáticas (Figura 3). (TURNER et al., 2008).

FIGURA 3 - ACÚMULO DE BIOFILME DENTAL EM PACIENTE COM SEVERA HIPOFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES E XEROSTOMIA



FONTE: Adaptado de TURNER et al (2008)

A saliva é essencial para a preservação da saúde orofaríngea, além de desempenhar importantes funções por todo o trato gastrointestinal. Quando ocorre uma condição de hipossalivação ou xerostomia, condições transitórias ou permanentes relacionadas à saúde bucal podem ocorrer. (TURNER et al., 2008). A piora dos sintomas da xerostomia ocorre no período noturno, devido ao ritmo circadiano de produção da saliva, e ao hábito de respiração bucal por parte do idoso.

2.5 XEROSTOMIA EM IDOSOS

Embora a xerostomia possa afetar pessoas de várias idades, é mais provável que ocorra entre as pessoas idosas devido a vários fatores etiológicos, como alterações nas glândulas salivares decorrentes do envelhecimento (KÜSTNER, 2002); administração de medicamentos com potencial xerostômico (DE CONNO et al., 2004); irradiação da cabeça e pescoço (BONAN et al., 2005); alterações hormonais (SILVA et al., 2007b); doença autoimune como Síndrome de Sjögren (FEIO; SAPETA, 2005); artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose (SREEBNY, 2000); doenças sistêmicas como diabetes mellitus, nefrite e disfunção na tireoide (PINTO-COELHO et al., 2002); desidratação, respiração bucal crônica, vírus do HIV (LOPES et al., 2008); doenças renais, doença de Alzheimer (SREEBNY, 2000); alterações psicológicas como ansiedade e depressão (PINTO-COELHO et al., 2002); Doença de Parkinson (ETTINGER, 1996); alcoolismo , má nutrição, anorexia, bulimia (PINTO-COELHO et al., 2002); falta de vitamina A (BRUNETTI, 2002); infecção pelo vírus da Hepatite C, cirrose biliar primária, fibrose cística (BRAGA, 2006); além de causas raras como amiloidose, hemocromatose, doença de Wegener, agenesia de glândula salivar com ou sem displasia ectodérmica, entre outras. (SREEBNY, 2000). Todos esses fatores podem estar presentes em pacientes idosos.

Os relatos de xerostomia com confirmação da hipossalivação são mais frequentes nas pessoas idosas, chegando a ser três vezes superior à dos adultos mais jovens. (FEIO; SAPETA, 2005). Estima-se que aproximadamente 30% das pessoas acima de 65 anos são afetadas pela xerostomia. (SHIP et al., 2003).

Dentre os vários fatores que causam xerostomia, pode-se citar os principais que acometem aos pacientes idosos:

- *Xerostomia devido ao processo natural do envelhecimento:* com o aumento da idade ocorrem algumas alterações estruturais nas glândulas salivares, isso pode acarretar

uma diminuição do fluxo salivar. Nas pessoas idosas, ocorre uma clara perda linear de células acinosas, responsáveis pela produção de saliva, e estas são substituídas por gordura ou tecido conjuntivo (BRUNETTI, 2002);

- *Xerostomia por medicamentos*: o uso de certos medicamentos é a principal causa de xerostomia, mas raras vezes provocam danos irreversíveis às glândulas salivares, uma vez suspensa a sua ingestão (VALICENA, 2001) (Quadro 1);
- *Xerostomia por radioterapia e quimioterapia*: um dos principais efeitos secundários de radioterapia no câncer de cabeça e pescoço. (CASSOLATO, 2003). A extensão da lesão induzida pela radioterapia depende do volume das glândulas que sofreu a irradiação, em especial das parótidas, da dose total e da técnica utilizada (FEIO; SAPETA, 2005);
- *Xerostomia por doenças sistêmicas*: algumas doenças como as autoimunes, hipertensão, diabetes mellitus, transtornos neurológicos e depressão podem causar destruição progressiva de parênquima glandular, muitas vezes de forma irreversível. Às vezes podem afetar vasos ou nervos ocasionando efeitos passageiros e de caráter reversível. (SREEBNY, 2000). Entre as doenças autoimunes que induzem à xerostomia destaca-se a Síndrome de Sjogren, a artrite reumatoide, o lupus eritematoso sistêmico e a esclerodermia. (SREEBNY, 2000). A Síndrome de Sjogren's (SS) é uma desordem autoimune crônica inflamatória, que afeta, primeiramente, as glândulas salivares e lacrimais, e é caracterizada por uma substituição progressiva de parênquima dessas glândulas por um infiltrado inflamatório, podendo ocasionar xerostomia e xeroftalmia. (VALICENA, 2001).

Estudos relataram a presença de xerostomia entre 40 e 80 por cento de pacientes diabéticos. (SREEBNY, 2000). Ainda, os diabéticos não controlados têm a taxa de fluxo salivar parótida estimulada mais baixa do que os diabéticos controlados e os não diabéticos. (CHAVEZ et al., 2000).

Os fármacos com maior potencial xerostomizante são fármacos para tratamentos contínuos de patologias como medicamentos com efeitos anticolinérgicos, conforme demonstrado no quadro 1. Isso explica a grande prevalência dessa condição com o aumento da idade devido não somente ao acúmulo de patologias sistêmicas e com isso o uso da polimedicação, mas também devido a uma degeneração progressiva no parênquima glandular inerente ao envelhecimento. (MARIN, 2008).

QUADRO 1 - PRINCIPAIS MEDICAMENTOS QUE PODEM CAUSAR XEROSTOMIA

Grupo Farmacológico	Nome genérico/ nome comercial
Ansiolíticos	Bromazepam (Lexotan®); Clomipramina(Anafranil®); Clordiazepóxido (Psicosedin®); Diazepan(Diazepan®); Lorazepan(Lorax®);Fluoxetina(Prozac®);
Anti-hipertensivos	Captopril (Capoten®); Clortalidona (Higroton®);
Diuréticos	Espironolactona (Aldactone®); Metildopa (Aldomet®); Nitroprussiato de Sódio (Nipride®); Reserpina;
Sedativos/hipnóticos	Midazolam (Dormonid®); Nitrazepam (Sonebon®); Flurazepan (Dalmadorm®)
Anticonvulsivantes	Carbamazepina (Tegretol®); Clonazepan (Rivotril®)
Antidepressivos	Amitriptilina (Tryptanol®); Fluoxetina (Daforin®); Imipramina (Tofranil®); Paroxetina (Pondera®); Nortriptilina (Pamelor®)
Antianginosos	Isossorbida (Isordil®)
Antipsicóticos/neurolépticos	Carbonato de Litio (Carbolitium®); Clorpromazina(Amplictil®); Levomepromazina(Neozine®); Haloperidol(Haldol®); Tioridazina (Melleril®)
Antiinflamatórios	Diclofenaco Sódico (Voltaren®); Diclofenaco Potássico(Cataflam®); Hidrocortisona (Flebocortide®); Prednisona (Meticorten®)
Antiasmáticos	Beclometasona(Clenil®); Cetotifeno (Zaditen®)
Antilipêmicos	Lovastatina (Mevacor®)
Antiparkinsonianos	Biperideno (Akineton®); Levodopa ; Triexifenidila (Artane®)
Antibacterianos	Ciprofloxacino (Proflox®); Metronidazol (Flagyl®); Norfloxacino (Floxacin®)
Incontinência urinária	Oxibutimina (Retenic®)
Analgésicos/Antiinflamatórios	Cloridrato de Tramadol (Tramal®); Morfina (Dimorf®)

FONTE: Adaptado de CHUN (2009)

Segundo estudos, os fármacos mais relacionados com o aparecimento de xerostomia são os psicofármacos. (MURRAY et al., 2006). Os antidepressivos clássicos, que são os tricíclicos (ADT), apresentam o maior efeito xerostomizante. Em um estudo com pacientes acima de 60 anos que apresentavam algum sinal de xerostomia, 94,8% faziam uso desses fármacos, em outro estudo 60% dos pacientes com xerostomia utilizavam esse mesmo grupo de fármacos. (GALLAGHER; NAIDOO, 2009). Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) também estão relacionados com a xerostomia, sobretudo quando associados aos benzodiazepínicos. Além desses fármacos que apresentam ação antagônica direta ao sistema nervoso parassimpático, ou indireta sobre o sistema nervoso central (antipsicóticos e ansiolíticos), os anti-hipertensivos como os inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), anti-histamínicos, hipoglicemiantes orais, descongestionantes e bronco dilatadores também apresentam capacidade de indução da xerostomia. Também apresentam efeitos sobre as glândulas salivares aqueles medicamentos que reduzem os fluídos corporais, como diuréticos, anfetaminas e omeprazol. O ácido acetilsalicílico (AAS) utilizado

como antiagregante plaquetário, e suplementos de ferro e cálcio, assim como medicamentos para tratamento e controle do HIV também estão relacionados com a xerostomia. (OLVER, 2006).

2.5.1 Diagnóstico da xerostomia

O diagnóstico clínico qualitativo de xerostomia faz-se por meio da observação de sinais clínicos. Entre os mais importantes estão a não acumulação de saliva no pavimento da boca, os lábios secos, a textura alterada da saliva (branca, espumosa, fibrosa ou pegajosa), a recorrência de candidíase bucal, a glossite atrófica, a persistência de cáries do colo dentário, as erosões ou abrasões dentárias, a dor crônica ou ardência na língua e/ou gengivas, o mau hálito e a dificuldade em falar e deglutir, e a sensação de areia nos dentes. São suficientes quatro destes sintomas para presunção de xerostomia. (SHIP et al., 2003).

O diagnóstico quantitativo do grau de xerostomia é realizado por meio de exames sialométricos, com medições do Fluxo Salivar em Repouso (FSR) e do Fluxo Salivar Estimulado (FSE). Exames complementares como a cintilografia, a sialografia e a sialometria, quando apresentarem alterações em seus resultados, preenchem o diagnóstico de xerostomia. (LIQUIDATO et al., 2006). De acordo com Masulo et al. (2013) em 52% dos artigos analisados foi apontada a sialometria como a técnica mais empregada para o diagnóstico da xerostomia, devido à sua praticidade e baixo custo ao profissional. Uma das técnicas de sialometria mais fidedignas, mencionada pela maior parte dos autores, se refere à pesagem de dois pensos de algodão, após acomodação dos mesmos por tempo determinado em assoalho bucal. A relação entre o peso inicial e o peso final dos pensos é convertida em ml/minuto. (PUPO et al., 2002). Outra técnica muito utilizada se baseia na técnica de Krasse, na qual ocorre a estimulação de saliva a partir da mastigação de um fragmento de parafina. (PAIVA et al., 2010). A salivagem estimulada e a salivagem em repouso podem ser coletadas em um tubo de ensaio de Falcon (ECKLEY et al., 2006), e posteriormente comparadas de acordo com uma tabela universal, estabelecida por Bonan et al. (2003).

2.6 MEDIDA DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL EM IDOSOS COM XEROSTOMIA

Em um estudo realizado por Drake e colaboradores (1995), foi examinada a precisão de autopercepções bucais em populações dentadas de idosos, utilizando o Questionário de

estudos bucais Piedmont. Concluiu-se que os idosos não estavam aptos para definir a extensão de suas necessidades de tratamento, mas suas autopercepções de aparência da boca, capacidade de mastigação e saúde bucal tinham alguma correlação com suas determinações clínicas. Em um outro estudo realizado em 1991 (DOUGLASS et al., 1991), sujeitos de 70 anos ou mais de idade foram entrevistados por telefone, e posteriormente foram examinados clinicamente por dentistas, e observou-se que não houve diferenças significativas entre os dados do exame clínico com a auto avaliação, constatando que os idosos são capazes de responder a questionários através dos quais avaliam com boa precisão os seus próprios problemas.

A percepção da condição bucal é um importante indicador de saúde, pois sintetiza a condição de saúde objetiva, respostas subjetivas, valores e experiências culturais dos indivíduos. (SILVA, 1999). Nos países mais desenvolvidos, onde os idosos têm acesso a algum tipo de tratamento odontológico, os estudos sobre percepção são realizados também com o objetivo de detectar as pessoas que necessitam de encaminhamento aos serviços, bem como avaliar os tratamentos recebidos.

Um índice é definido como um valor numérico que descreve a situação relativa de saúde de uma determinada população, por meio de uma escala graduada com limites superior e inferior definidos. Além disso, permite comparações com outras populações classificadas pelos mesmos métodos e critérios. Geralmente são empregados em estudos de prevalência ou de incidência. (PINTO, 2000). Os indicadores sócios dentais medem a saúde bucal relacionada com a qualidade de vida. (SHEIHAM, 2001). Esses indicadores sócio dentais têm sido desenvolvidos para avaliar o impacto do estado dental nas várias percepções, e para isso incorpora os fatores como: social, psicológico e percepção de necessidade do paciente no processo de avaliar a necessidade de tratamento dentário. (JOKOVIC; LOCKER, 2004).

O desenvolvimento de medidas para determinação da condição de saúde bucal é essencial para a evolução e maturidade do conhecimento científico na odontologia geriátrica. Doenças dentais são raramente vistas em termos dos seus impactos, e os problemas de saúde oral nem sempre são abrangidos em avaliações geriátricas. Saúde bucal é tradicionalmente determinada independentemente da saúde geral, e é frequentemente considerada como independente de outras doenças ou condições crônicas. (LOCKER, 2004).

Segundo Pinto (2000), vários indicadores têm sido propostos, dentre os quais podemos destacar:

- *The Social Impacts of Dental Disease (SIDD)* – Impactos Sociais das Doenças Bucais, de Cushing, Sheiham e Maizels (1986);

- *Index of Chewing Ability* (ICA) – Índice de Capacidade Mastigatória, de Leake (1990);
- *The Geriatric Oral Health Assessment Index* (GOHAI) – Índice de Determinação da Saúde Bucal Geriátrica, de Atchison e Dolan (1990);
- *Oral Health Impact Profile* (OHIP) – Perfil do Impacto da Saúde Bucal, de Slade e Spencer (1994);
- *The Oral Impacts Daily Performances* (OIDP) – Impacto Oral no Desempenho Diário, de Adulyanont (1996).

Grande parte dos modelos teóricos de instrumentos de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal foi desenvolvido com base na epidemiologia e em teorias psicológicas e sociais. Qualidade de vida relacionada à saúde bucal é uma função de vários sintomas e experiências, representando percepções positivas e negativas do indivíduo, avaliando conjuntamente a percepção geral da qualidade de vida. (SEIDL; ZANNON, 2004).

2.6.1 Inventário de Xerostomia (IX)

Um dos instrumentos mais utilizados para se mensurar o grau de xerostomia dos pacientes é a versão traduzida e adaptada para o português do Inventário de Xerostomia (XI), validado por Mata e colaboradores em 2012, originalmente desenvolvido por Thomson e colaboradores (1999).

O Inventário de Xerostomia (XI) é um questionário, composto por 11 itens que contemplam os aspectos sintomatológicos e comportamentais da xerostomia. Para cada um dos 11 itens, há quatro opções de resposta, que indicam a frequência com que cada um dos sintomas relatados ocorreu nas quatro últimas semanas. Cada resposta possui um valor: a resposta “**Nunca**” vale 1, “**Ocasionalmente**” vale 2, “**Frequentemente**” vale 3, e “**Sempre**” vale 4. Ao final, os 11 valores são somados e geram um único valor entre 11 e 44. Consequentemente, quanto maior o valor, maior a severidade da secura bucal (ANEXO 1)

2.6.2 Oral Health Impact Profile - OHIP 14

A escala original do *Oral Health Impact Profile* (OHIP) que em português pode ser traduzida por Perfil do Impacto sobre a Saúde Bucal, foi desenvolvida na Austrália por Slade e Spencer (1994). O modelo conceitual foi o modelo teórico de saúde bucal de Locker (1988).

Nesse modelo, a doença pode levar à deficiência, a deficiência à limitação funcional ou pode trazer dor ou desconforto, tanto físico como psicológico. Ambos podem levar a uma incapacidade psicológica ou social, descritas por Locker como qualquer limitação ou falta de habilidade para realizar atividades da vida diária.

A escala OHIP original possui 49 itens que abordam sete domínios: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem social. Em 1997 uma forma reduzida desse instrumento foi validada, com 14 itens, mantendo dois questionamentos referentes à cada um dos sete domínios. (SLADE, 1997). Autores como Oliveira e Nadanovsky (2005) concluíram que a versão brasileira do OHIP 14 tem propriedades psicométricas que são similares ao instrumento original, o que determinou a sua validação para o idioma português brasileiro (ANEXO 2).

Para cada item do questionário existem cinco opções de resposta, sendo a cada uma dessas respostas atribuído um valor. A resposta “**Nunca**” vale 0 pontos, “**Raramente**” vale 1 ponto, “**Às vezes**” vale 2 pontos, “**Repetidamente**” vale 3 pontos e “**Sempre**” vale 4 pontos. Os valores atribuídos a cada questionamento são somados e por fim é atribuído um valor geral a cada domínio ou ao questionário como um todo. O índice de pontuação da escala OHIP varia de 0 a 56. (SLADE, 1997). Quanto maior o valor obtido maior é o impacto da Saúde Bucal sobre a qualidade de vida daquele indivíduo. (SANTOS, 2013).

2.6.3 *Geriatric Oral Health Assessment Index –GOHAI*

O GOHAI (*Geriatric Oral Health Assessment Index*) ou Índice de Determinação da Saúde Bucal Geriátrica foi desenvolvido por Atchison e Dolan (1990), com a intenção de proporcionar uma autoavaliação das condições de saúde bucal de pessoas idosas. O desenvolvimento do GOHAI foi orientado por hipóteses como, i: a saúde oral, que pode ser medida usando pacientes como autoinformantes; ii: o nível de saúde oral varia entre os pacientes, e esta variação pode ser demonstrada utilizando-se medidas auto informadas; iii: prognósticos de saúde bucal auto informado pode e deve ser identificado.

Em um estudo preliminar, foram desenvolvidos 36 questionamentos, e a resposta foi calculada utilizando-se uma Escala de Likert com 5 pontos: sempre, frequentemente, às vezes, raramente ou nunca. Os 36 itens originais foram reduzidos para se manter um questionário de tamanho razoável, dessa forma doze itens foram selecionados. Atualmente utiliza-se essa versão com 12 itens e com uma contagem alta (soma alta dos valores) indicando boa saúde

bucal. (ATCHISON; DOLAN, 1990). Todos os 12 itens compõem-se de questões fechadas, e procura-se avaliar três dimensões básicas: problemas físicos (incluindo alimentação, fala e deglutição); problemas psicológicos (preocupação ou cuidado com a própria saúde bucal, insatisfação com a aparência, autoconsciência relativa à saúde bucal, e o fato de evitar os contatos sociais devido à problemas psicológicos); dor ou desconforto (considerando o uso de medicamentos para aliviar estas sensações, desde que provenientes da boca). (TIAGO, 2006).

Com uma escala de 12 a 60, o maior escore indica a mais favorável auto informação a respeito da saúde bucal, ou seja, 60 corresponde a “ótimo” e 12 a “muito ruim” (ANEXO 3). (ATCHISON; DOLAN, 1990).

2.6.4 *Oral Impact Daily Performance* – OIDP

O *Oral Impacts on Daily Performances* – OIDP (ADULYANON et al., 1996), é um indicador sócio dental baseado conceitualmente no *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps* (WHO, 1980), e que foi adaptado por Locker para uso na odontologia. (MASALU; ASTROM, 2003). Mediante a avaliação da frequência da severidade dos impactos bucais que afetam o desempenho diário dos indivíduos, o OIDP fornece um escore de impacto individual (ANEXO4). (SHEIHAM, 2000).

Na aplicação desse instrumento de avaliação os indivíduos são questionados se nos últimos seis meses algum problema com a sua saúde bucal causou dificuldades ou prejuízos para comer e apreciar a comida, falar e pronunciar com clareza, higienizar os dentes, dormir e relaxar, sorrir, dar risadas e mostrar os dentes sem ficar envergonhado, manter um estado emocional equilibrado sem ficar irritado, desempenhar o trabalho principal ou o papel social, e/ou gostar de ter contato com as pessoas, sendo as respostas possíveis sim e não. (SHEIHAM, 2000).

A versão reduzida do instrumento é composta por oito desempenhos, que compreendem ações diárias que o sujeito se declara capaz ou não de executar, sendo as questões divididas entre desempenhos físicos e psicológicos. Os desempenhos afetados foram classificados de acordo com a frequência de impacto por meio do padrão de ocorrência: **1** – menos de uma vez ao mês, ou intervalo de até cinco dias no total; **2** – uma ou duas vezes ao mês, ou intervalo de até 15 dias no total; **3** – uma ou duas vezes por semana, ou intervalo de até trinta dias no total; **4** – três ou quatro vezes por semana, ou intervalo de até três meses no total; **5** – todo ou quase todo dia, ou intervalo de mais de três meses no total. Os desempenhos afetados também são classificados de acordo com o grau de severidade atribuído pelo

indivíduo: **0** – nenhuma gravidade; **1** – muito pouco grave; **2** – pouco grave; **3** – gravidade moderada; **4** – muito grave; **5** – extremamente grave. (GOMES; ABBEG, 2007).

O Oral Impact on Daily Performance (OIDP) objetiva verificar a associação entre problemas bucais e dificuldade para realizar determinadas atividades e/ou comportamentos do cotidiano.

A xerostomia apresenta um importante impacto na qualidade de vida das pessoas idosas, principalmente as que vivem em casas de longa permanência. Dessa forma os tratamentos relacionados à saúde bucal devem focar no alívio da xerostomia para aumentar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal da população idosa. (SLADE, 1997).

2.7 TRATAMENTO DA XEROSTOMIA

A partir do diagnóstico de xerostomia, o primeiro passo para a diminuição dos sintomas está na hidratação do doente, seguido de abstenção de tabaco, álcool e condimentos alimentares fortes, boa higiene bucal (escovação e flúor), e a estimulação do arco reflexo (chicletes com sabores ácidos e sem açúcar). O uso de salivas artificiais pode também estar indicado. Autores como Seif (1997) recomendam o uso de gel fluoreto de sódio a 1% ou gel fluorfosfato acidulado a 1% e o uso de cremes dentais que contenham flúor aplicando-se na escova e deixar o gel sobre o dente de 2 a 3 minutos antes de cuspir, uma vez por semana por um período de 4 a 6 semanas.

A pilocarpina (Salagen[®] - MGI Pharma, Inc. Bloomington, MN) é classificada como um parassimpatomimético, agonista colinérgico, que estimula a secreção glandular através da ação no sistema nervoso parassimpático, sendo indicada para tratamento de fluxo salivar inadequado. Os efeitos adversos mais comumente relatados devido ao uso da pilocarpina são sudorese, náusea, rinite, diarreia, calafrios, rubor, aumento da frequência urinária, tontura e astenia, sendo que a incidência dos efeitos adversos mais comuns aumenta com a dose. Ainda como alternativa ao tratamento para xerostomia, existe a cemivelina hidrocloreata (Evoxac[®] - Daiichi), um derivado da acetilcolina aprovado para tratamento da xerostomia nos casos de Síndrome de Sjögren, com uma alta afinidade pelos receptores muscarínicos ligados no epitélio das glândulas lacrimais e salivares. (BRAGA, 2006).

Ship et al. (2007), em um estudo com 40 adultos em uso de polifarmácia e queixa de xerostomia demonstrou que o uso de spray, colutórios e creme dental à base de azeite de oliva, betaína e xilitol, apresentaram-se eficazes no controle da xerostomia, com um aumento

de 200% no fluxo salivar, além de apresentarem-se seguros para uso. Outro estudo também com pacientes adultos demonstrou a eficácia do ácido málico 1% no tratamento da xerostomia induzida por antidepressivos, anti-hipertensivos, e idosos em uso de polimedicação. (MARIONI, 2013). Frutas cítricas como o kiwi e a acerola demonstraram possuir um efeito sialagogo quando testados em pacientes sem problemas de hipossalivação (MAGALHÃES, 2001), e um teste realizado apenas em roedores apresentou um efeito positivo do gengibre (*Zingiber officinale*) como estimulante da salivação. (CHAMANI et al., 2011).

O betanecol é um medicamento análogo à acetilcolina, mas resistente a ação das colinesterases plasmáticas, sendo assim apresenta acentuada atividade muscarínica. Utilizado para pacientes com retenção urinária pós-operatória ou pós-parto, melhora os sintomas subjetivo e objetivo da boca seca em pacientes que fazem uso de antidepressivos tricíclicos ou que sofreram radioterapia de cabeça e pescoço. (GORSKI et al., 2002). Os efeitos colaterais são dose dependente e dificilmente são significativos. Os mais frequentemente encontrados são a sudorese, distúrbios gastrointestinais, bradicardia seguida de taquicardia reflexa, além de alterações pulmonares. (GRISIUS, 2001).

Outro medicamento encontrado em alguns países da Europa e Japão para o manejo da boca seca é o anetoltritiona, que estimula a secreção de acetilcolina pelo sistema parassimpático, e cujo efeito colinérgico parece agir diretamente sobre as células responsáveis pela secreção salivar. O anetoltritiona é um fármaco utilizado primariamente para estimular a secreção biliar, de metabolismo renal, e suas contraindicações limitam-se pacientes que possuam problemas renais e gastrointestinais. Um ensaio clínico foi realizado com esse medicamento para verificar a eficácia em pacientes com hipossalivação mostrando aumento do fluxo salivar, redução da xerostomia e poucos efeitos colaterais gastrintestinais. (HAMADA et al., 1999).

2.8 PRODUTOS NATURAIS

O Brasil, com a grandeza de seu litoral, de sua flora e, sendo o detentor da maior floresta equatorial e tropical úmida do planeta, não pode abdicar de sua vocação para os produtos naturais, e por isso atualmente o número de pesquisas envolvendo produtos de origem natural tem alcançado grande expressão. Outro fator que está contribuindo para uma tomada de consciência pelo pesquisador brasileiro é o valor potencial da biodiversidade brasileira. Esta, encarada como fonte de produtos de alto valor agregado, requer políticas que garantam a sua exploração de forma racional. No estágio atual, são os países desenvolvidos,

com uma biodiversidade pouco significativa, os produtores de substâncias úteis para a indústria farmacêutica, agroquímica, entre outras, a partir de fontes naturais. Apesar da necessidade de atuação nas áreas de fronteira do conhecimento, o Brasil possui uma característica territorial muito diferente dos países industrializados, marcada principalmente pela sua imensa biodiversidade, sendo, portanto, ainda um celeiro para a busca de substâncias novas, de interesse biológico ou não. (VEIGA JUNIOR et al., 2005). Baseado nesse fato buscou-se dentro das plantas comumente utilizadas no Brasil, e citada como apresentando um uso popular em distúrbios como hipossalivação e xerostomia, investigamos as propriedades biológicas e farmacológicas de um desses produtos naturais de presença vasta no Brasil.

2.9 CONSIDERAÇÕES SOBRE O GÊNERO *Artocarpus*

O gênero *Artocarpus* (Moraceae) compreende cerca de 50 espécies de árvores de folhas perenes e decíduas. Economicamente, o gênero é de importância apreciável como fonte de fruta comestível, produz madeira de grande utilização, e é amplamente utilizado em medicamentos populares. Existe uma estreita ligação entre fontes tradicionais e modernas para o uso etnofarmacológico de espécies de *Artocarpus*, especialmente para tratamento contra inflamação, malária, diarreia, diabetes e infecção por ténia. As espécies de *Artocarpus* são ricas em compostos fenólicos incluindo flavonóides, stilbenoids, arylbenzofluranos e jacalina, uma lectina. Os extratos e metabolitos de *Artocarpus* particularmente aqueles provenientes de folhas, cascas, caule e frutas possuem vários compostos bioativos úteis e, recentemente, dados adicionais estão disponíveis sobre a exploração desses compostos nas diversas propriedades biológicas, atividades que incluem antibacteriana, antituberculosa, antiviral, antifúngico, antiplaquetário, antiartrítico, atividade inibidora da tirosinase e citotoxicidade. Vários estudos farmacológicos dos produtos naturais de *Artocarpus* estabeleceram conclusivamente seu modo de ação no tratamento de várias doenças e outros benefícios para a saúde. A jacalina, uma lectina presente em sementes desta planta, tem uma ampla gama de atividades. (JAGTAP, BAPAT, 2010).

2.10 JACA (*Artocarpus heterophyllus*)

A espécie *Artocarpus heterophyllus* Lam. (nome popular: jaca) é originária das florestas tropicais da Índia, se distribuindo também no sudeste asiático e Filipinas. A mesma

foi trazida para o leste africano, Brasil e Suriname, tornando-se muito popular. É uma espécie adaptada ao clima tropical úmido e bastante resistente a baixas temperaturas. (MELO et al., 2006). O Quadro 2 apresenta o enquadramento taxonômico de *Artocarpus heterophyllus*.

QUADRO 2 - ENQUADRAMENTO TAXONÔMICO DE *Artocarpus heterophyllus*

Domínio	Eukaryota
Reino	Plantae
Ordem	Rosales
Família	Moraceae
Gênero	Artocarpus
Espécie	<i>Artocarpus heterophyllus</i>

Fonte: Adaptado de The Plant List APG III

O fruto de jaca, é o maior fruto nascido em árvores do mundo, chegando a pesar mais de 30 kg. Seu interior é composto de bulbos comestíveis que revestem as sementes e exalam um odor forte. Um único fruto pode produzir de 100 a 500 sementes, que resistem não mais que 4 dias. (MELO et al., 2006) (Figura 4).

FIGURA 4 – FRUTO DA JAQUEIRA (*Artocarpus heterophyllus*) NA ÁRVORE



FONTE: A autora (2018)

A jaca é considerada uma fruta energética por ser rica em carboidratos e também apresenta um alto teor de fibras que são importantes para o funcionamento intestinal. Sua composição também apresenta altos teores de cálcio, fósforo, ferro e vitaminas do complexo B principalmente a vitamina B2 (Riboflavina) e vitamina B5 (Niacina) (SOUZA, 2007). O

conteúdo de vitaminas e alguns compostos voláteis contribuem para o sabor característico da fruta. Dos subprodutos da jaqueira, as sementes da jaca (15 a 25% do fruto), são muito utilizadas na alimentação humana, podendo ser cozidas ou torradas em forno ou assadas à brasa. (SILVA et al., 2007a).

Dentre todos os metabólitos especiais, a classe dos flavonoides tem no gênero *Artocarpus* uma grande expressividade, pois compreende cerca de 75% das substâncias isoladas. Outras classes de substâncias fenólicas são descritas para representantes de *Artocarpus*, tais como: xantonas, 2-arilbenzofuranos, estilbenos, alguns adutos de Diels-Alder de diidroprenilchalcona com chalcona, derivados de etilbenos prenilados, dímeros de estilbeno, derivados de neolignananas. Há nesse grupo uma grande variedade de quinonas, cromonas e a presença constante de grupos prenila e geranila. O perfil químico traçado pelos trabalhos analisados apresentou especialmente esqueletos do tipolupano, ursano, oleanano, cicloartano e glutinano, dentro da classe dos triterpenos. Os sesquiterpenos apresentaram apenas dois tipos de esqueletos básicos, o germacrano e o longifoleno. (WANG et al., 2007).

Apesar do enorme potencial que a jaca possui, a mesma é pouco explorada, sendo os frutos vendidos principalmente na região sudeste e nordeste do Brasil em feiras livres com pouco ou nenhum valor agregado. Muitos produtores rurais que possuem jaqueiras em suas propriedades preferem perder os frutos ou utilizá-los na alimentação animal a tentar alguma alternativa que possa se converter em um aumento de renda. (LANDIM, 2011).

2.10.1 Semente de *Artocarpus heterophyllus*

Dos subprodutos da jaqueira, as sementes da jaca (15 a 25% do fruto), são muito utilizadas na alimentação humana, podendo ser cozidas ou torradas em forno ou ainda assadas à brasa. (SILVA et al., 2007a).

FIGURA 5 - SEMENTES DE JACA (*Artocarpus heterophyllus*)



FONTE: A autora (2018)

As lectinas do gênero *Artocarpus* têm despertando interesse desde a descoberta de uma lectina galactose-específica nas sementes de jaca, (MOREIRA et al., 1998), posteriormente denominada jacalina, que apresentou a propriedade única de ligar-se IG A humano, com especificidade para IgA1, (ROQUE-BARREIRA et al., 1986). A jacalina também mostrou ligar-se com forte afinidade ao dissacarídeo Gal β 1-3GalNAc α O, que é o antígeno Thomsen-Friedereich, um antígeno associado a um tumor de origem oncofetal. A subsequente descoberta da potente atividade anti-HIV e propriedades inseticidas estimularam pesquisas posteriores com a jacalina e lectinas relacionadas, tornando-a importante ferramenta biotecnológica, especialmente em Imunologia. (KABIR, 1993).

Outras lectinas foram detectadas na semente de jaca. Uma delas, uma lectina manose-específica com forte efeito estimulador de migração de neutrófilos foi detectada sendo denominada KM+. (SANTOS-OLIVEIRA et al., 1994). Sua estrutura, bem como as bases estruturais responsáveis pelo reconhecimento de resíduos de manose foram propostas, (RANI et al., 1999; ROSA et al., 1999) e confirmadas posteriormente pela resolução da estrutura cristalográfica. (PRATAP et al., 2002).

A lectina KM+, presente na semente de jaca, além da propriedade de induzir a migração de neutrófilos e proliferação celular, favorece a regeneração, que é feita pela substituição do tecido lesado por tecido normal em vez de tecido cicatricial. (VITORINO FILHO et al., 2007). Lectinas correspondem a uma classe de proteínas presentes em diferentes organismos, incluindo homem. Suas estruturas moleculares são diferenciadas, proporcionando o encaixe específico com açúcares de superfícies celulares. Esse reconhecimento de açúcares feito pela lectina da semente de jaca, denominada KM+, é responsável por desencadear reações celulares que induzem o comportamento ideal do tecido diante de queimaduras. Um estudo experimental com esta proteína em queimaduras mostrou que as lesões são regeneradas de modo acelerado, a necrose tecidual é evitada e o tecido que se recompõe não é fibrótico, cicatricial, mas sim formado por células saudáveis, funcionais, fato demonstrado pela repilificação precoce do local lesado. (VITORINO FILHO et al., 2007).

As principais atividades biológicas são observadas nas sementes da jaca, e destacam-se como: antioxidante; antiinflamatória; antimalárica; citotóxica; anticancerígena; antiandrogênica; anti-HIV; antileucêmica; despigmentante; antifúngica; antibacteriana; antiulcerogênica; anticoagulante; como marcadora de atividades tumorais em tecidos; imunossupressora; inibidora de catepsina, e anti-herpética. (PEREIRA; KAPLAN, 2013).

2.10.2 Folhas de *Artocarpus heterophyllus*

As folhas da jaqueira apresentam-se como folhas simples, alternas, inteiras (lobadas apenas nos indivíduos jovens), afixadas aos ramos através de um curto pecíolo de cerca de um centímetro de comprimento (Figura 6). Sua cor é predominantemente verde, e na forma picada ou moída, são destinadas à alimentação de aves, caprinos, ovinos e suínos. Muitos estudos e artigos tem tratado do potencial antidiabético dos extratos obtidos a partir de folhas de jaca, o que é atribuído à sua alta concentração de proantocianidinas e flavonóides. (CHANDRIKA et al., 2007). Isso possivelmente se dá através da inibição do efeito lipídio amilase, indicando a formação de um α -peróxido, (SHIZUO; YOSHIKI, 2006), além de um bloqueador capaz de diminuir a glicose pós-prandial. (KOTOWAROO, 2006). Além disso, foram relatadas atividades antiinflamatórias e antibacteriana a partir das folhas da jaqueira. (KHAN, 2003).

FIGURA 6 - FOLHAS DE JAQUEIRA (*Artocarpus heterophyllus*)



FONTE: A autora (2018)

2.10.3 Frutos de *Artocarpus heterophyllus*

O fruto de *Artocarpus heterophyllus* apresenta-se sincárpico e globoso, com aproximadamente 80 cm de comprimento por 30 cm de largura, pesando de 10 a 25 kg; as sementes são envolvidas por um arilo fibroso, macio, amarelo, com cheiro forte característico. O fruto é comestível, usado na preparação de doces, compotas, sorvetes e cremes. (FALCÃO et al., 2013).

Os frutos de *Artocarpus heterophyllus* apresentam como constituintes: carboidratos, proteínas, gordura, fibras, minerais como cálcio, fósforo, ferro, vitamina A e tiamina. (BOSE, 1985). São encontrados na sua composição os açúcares frutose, glicose e sacarose, além de ácidos como o cáprico, mirístico, láurico, palmítico, oleico, esteárico, linoleico e araquidônico. Uma grande quantidade de ácido málico é encontrada na fruta verde, ou não amadurecida, ao passo que uma grande quantidade de ácido cítrico pode ser encontrada na fruta madura. (ONG et al., 2006).

Alterações significativas na acidez e na cor do fruto podem ser observadas dependendo da sua característica ou região de cultivo, contudo não foram encontradas alterações significativas na humidade e no conteúdo de fibras brutas durante a maturação. O total solúvel de sólidos e açúcares totais aumenta significativamente durante o processo de amadurecimento. Um total de 23 compostos voláteis foram identificados por GC E GC-MS. (ONG et al., 2006). Os compostos aromáticos voláteis de duas frutas variáveis, a jaca dura e a jaca mole, que crescem na Amazônia foram identificadas, sendo o aroma da variedade jaca dura identificado como isopentil isovalerato (28,4%) e o butil isovalerato (25,6%). O aroma concentrado obtido a partir da jaca mole foi dominado por isopentil isovalerato (18,3%), acetato de butila (16,5%), isovalerato de etila (14,4%), isovalerato de butila (12,9%) e acetato de 2-metilbutila (12,0%). Esses resultados foram compatíveis com a variação morfológica e sua distinção. (ONG et al., 2006).

Chandrika et al. (2007) estudaram a análise de carotenóides que compõem a jaca utilizando cromatografia líquida de pressão média (MPLC) e espectrofotômetro visível e determinaram a biodisponibilidade e bioconversão dos carotenóides presentes. Os carotenos α -caroteno, β - caroteno, α -zeacaroteno, β -zeacaroteno e β -caroteno-5,6-epóxido, além de um carotenóide dicarboxílico e crocetina. (JAGTAP; BAPAT, 2010).

2.11 TOXICIDADE DE PRODUTOS NATURAIS

Toxicidade é a propriedade potencial de uma determinada substância química de instalar um estado patológico em consequência de sua introdução ou interação com o organismo. Esta propriedade é verificada através da avaliação toxicológica onde se obtém dados como dosagem, sinais e efeitos provocados que irão determinar o potencial de toxicidade. Uma das formas de proceder à avaliação toxicológica é através da administração de quantidade do composto em estudo ou doses do extrato em animais, podendo ser realizada a toxicidade aguda, subcrônica ou crônica (LIMA, 2009). Os ensaios de toxicidade de doses

repetidas são utilizados para a obtenção de informações sobre a toxicidade de substâncias químicas com exposições repetidas. Nestes estudos, que podem durar 28 ou 90 dias, determina-se o estabelecimento dos níveis nos quais não são observados efeitos tóxicos, a identificação e caracterização dos órgãos afetados, a severidade após a exposição repetida e a reversão dos efeitos tóxicos. A via de administração deve ser aquela pretendida para o uso, ou de provável exposição. (OGA; CAMARGO; BASTIUZZO, 2008). Inúmeros trabalhos envolvendo estudos pré-clínicos *in vivo* de produtos naturais, utilizam parâmetros bioquímicos, hematológicos e anatomopatológicos para avaliar possíveis sinais de toxicidade. Em estudos farmacológicos/toxicológicos, após exposição às drogas, são analisados parâmetros que avaliam possíveis alterações na função hepática, função renal, bem como nos parâmetros hematológicos. Ainda, exames anatomopatológicos (macro e microscópicos) são de extrema importância, pois analisam estrutura e função em nível celular. Portanto, é evidente a importância da avaliação desses parâmetros para detectar possível toxicidade de qualquer composto analisado. (BEZERRA et al., 2009).

Os fitoterápicos compartilham com as plantas medicinais o fato de serem alvos da automedicação. Entretanto, a toxicidade da maioria desses medicamentos ainda é parcialmente desconhecida, sobretudo devido à falta de padronização das preparações fitoterápicas, demonstrando a importância da Farmacovigilância, direcionada para a utilização de fitoterápicos e de plantas medicinais tradicionais, o que possibilita a notificação e prevenção de efeitos indesejáveis e riscos inerentes ao uso. (LAPA et al., 2001; TUROLLA; NASCIMENTO, 2006). Até produtos que apresentam uso popular como o caso das sementes de *Artocarpus heterophyllus* não tem estudos que demonstrem a sua toxicidade.

A toxicidade de alguns compostos de origem natural pode ser agravada se vierem a ser utilizadas por idosos, grávidas, crianças, na presença de doenças crônicas ou concomitantemente com outros medicamentos, o que aumenta a probabilidade de interações medicamentosas. Seus efeitos adversos podem variar desde sintomas gastrointestinais e processos alérgicos até ao risco de óbito. No Brasil, a toxicidade de plantas medicinais é quase sempre colocada em segundo plano. (FERREIRA et al., 2007). O uso imprudente muitas vezes até para finalidades diferentes daquelas tradicionalmente empregadas, sua identificação errônea, as associações e sinergismos possíveis, assim como a obtenção ou preparo indevidos podem causar sérios problemas de saúde pública.

É necessário conhecer as características farmacológicas e toxicológicas, a posologia e os aspectos clínicos associados a produtos naturais, evitar a propagação de informações equivocadas e aprimorar os métodos de produção, controle de qualidade e de fiscalização,

para que ocorra realmente segurança na utilização dos mesmos. (VEIGA JÚNIOR et al., 2005; SEEFF, 2007; JORDAN et al., 2010).

2.12 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Os antioxidantes são substâncias que funcionam como bloqueadores dos processos óxido-redutivos desencadeados pelos radicais livres. Os radicais livres são compostos instáveis e altamente reativos que contém elétrons desemparelhados. Para a sua estabilização reagem com moléculas estáveis buscando capturar elétrons e acabam gerando novos radicais livres. (KAUR; KAPOO, 2001). Podem ser gerados de maneira endógena ou por estímulos exógenos como exposição à radiação gama e ultravioleta, dieta com alta ingestão de gorduras, colesterol, açúcar e sódio refinado. (HASLER, 2002).

A presença de radicais livres é crítica para a homeostase das funções fisiológicas, e, portanto, para a manutenção da saúde humana. (POMPELLA, 1997). A sua produção contínua durante os processos metabólicos estimula mecanismos de defesa antioxidante, que a limitam, diminuindo seus níveis intracelulares, o que impede a indução de dano.

Estudos demonstram a ação de substâncias antioxidantes, presentes nos produtos de origem natural, como flavonóides. Os antioxidantes têm a função de capturar os radicais livres para assim inibir a peroxidação lipídica, a modificação de proteínas e os danos no DNA. Considerando que a atividade antioxidante de uma substância é influenciada pelo modelo de estudo, costuma-se empregar mais de um tipo de ensaio, uma vez que estes podem direcionar para a atividade contra danos mais específicos, como peroxidação, redução da desoxirribose, entre outros. Dessa forma, antioxidantes podem atuar como agentes que retardam ou previnem lesões, sendo de interesse pela indústria alimentícia por prevenirem a rancidez resultante da oxidação de alimentos. (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL E MÉTODOS: QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL

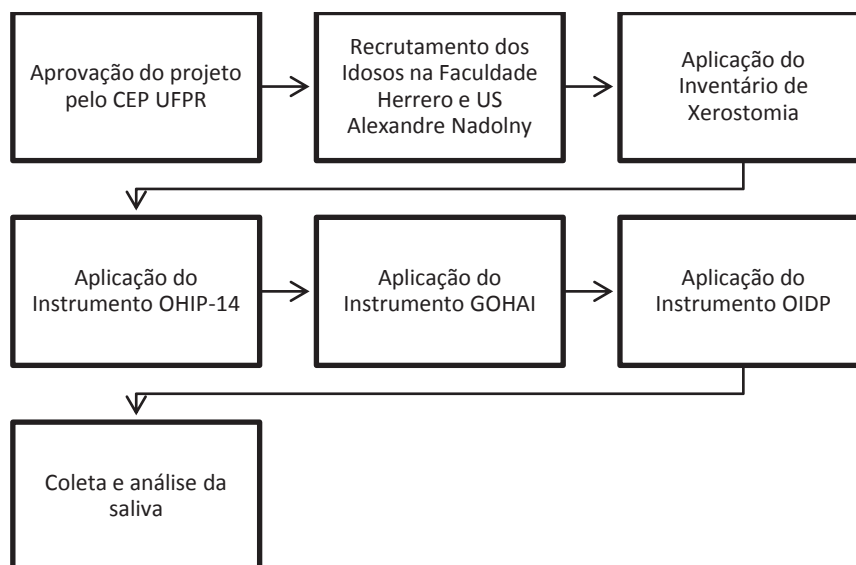
Trata-se de um estudo transversal, realizado no período de fevereiro a outubro de 2015, em Curitiba, na sala da espera para atendimento da Clínica Odontológica da Faculdade Herrero, e em Colombo (região metropolitana), na Unidade de Saúde Alexandre Nadolny. Essa pesquisa constituiu-se de um questionário aplicado na forma de entrevista e na coleta de uma amostra de saliva.

A seleção de participantes ocorreu de forma não probabilística, amostragem por conveniência, respeitando o tamanho amostral definido para a representatividade dessa pesquisa. Os participantes que compareceram à clínica odontológica para a realização de uma consulta durante o período de coleta de dados e se enquadraram nos critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa. Os participantes da pesquisa receberam instruções a respeito da referida pesquisa, cientes de que seria garantida a sua privacidade. Somente foi aplicado o instrumento de avaliação e realizada a coleta da saliva após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), o que viabilizou a sua participação no estudo (APÊNDICE 1).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná sob o número de parecer 937.523, com base na resolução 466/2012 do CNS/MS (ANEXO 5).

As atividades relacionadas aos instrumentos de avaliação sobre a qualidade de vida dos idosos foi realizada de acordo com o fluxograma abaixo.

FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DO ESTUDO SOBRE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL DOS IDOSOS



3.1.1 População do estudo

3.1.1.1 Critérios para seleção da amostra

O estudo constituiu-se de uma amostra de indivíduos entrevistados, obedecendo critérios de inclusão definidos no Quadro 3.

Foram impedidos de participar da pesquisa pacientes com:

- Tratamento recente de radioterapia na região de cabeça e pescoço;
- Pacientes com a Síndrome de Sjögren;
- Pacientes em uso de medicamentos anticolinérgicos;
- Pacientes com transtorno mental ou demência senil.

QUADRO 3 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

Idade entre 60 e 85 anos
Ambos os sexos
Ausência de doença periodontal, fístulas bucais ativas e amigdalites, verificadas pelo Cirurgião Dentista que realizava o atendimento no local;
Usode pelo menos 02 medicamentos (exceto anticolinérgicos);
Queixa de sintomas de xerostomia ou boca seca;
Autonomia para entender e concordar com a pesquisa, e para preencher o TCLE

FONTE: A autora (2018)

Na seleção da amostra foi utilizado o método não aleatório, também chamado de intencional. Esse tipo de amostra também é referido como amostra de conveniência. Ela é útil

para verificar a existência de um problema, podendo conferir noção da sua importância e magnitude. É também classificada como importante para verificar impacto de programas educativos, sendo também uma maneira de obter informações úteis concernentes à saúde da população. (PEREIRA, 2001).

Obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão apresentados anteriormente, os pacientes foram contatados no momento em que aguardavam atendimento em uma clínica odontológica. Os participantes da pesquisa foram idosos atendidos na Clínica de prática Odontológica da Faculdade Herrero, e na Unidade de Saúde Alexandre Nadolny da cidade de Colombo, com queixa de xerostomia, ou hipossalivação.

3.1.1.2 Coleta de dados

A investigação foi realizada por meio de um estudo transversal. Nesse tipo de estudo as observações e as mensurações das variáveis de interesse são feitas simultaneamente num certo momento, no momento da coleta de dados. Entre as vantagens do estudo transversal pode-se destacar o baixo custo e a facilidade de obtenção de uma amostra representativa da população. (PEREIRA, 2001).

A coleta de dados sobre a velocidade de fluxo salivar dos participantes idosos em uso de medicamentos com potencial xerostômico ocorreu por meio de uma sialometria, realizada no momento da consulta com o profissional dentista, e a aplicação de um instrumento de avaliação sobre a sensação do participante quanto à boca seca ou não, assim como instrumentos sócio econômicos, e de avaliação da qualidade de vida em participantes idosos com queixa de xerostomia. Esses questionários são autoaplicáveis, porém o pesquisador prestou todo o auxílio ao participante da pesquisa, no caso de surgir alguma dúvida. Dessa maneira os diferentes níveis de alfabetização do participante não contribuíram de forma negativa para que as perguntas não fossem adequadamente interpretadas e/ou respondidas.

3.1.2 Instrumentos de avaliação

Foi utilizado um instrumento sócio econômico para a avaliação inicial do sujeito da pesquisa (APÊNDICE 2), após esse primeiro instrumento foram utilizados três instrumentos de avaliação de Qualidade de Vida relacionada à saúde bucal [1] Inventário de Xerostomia (IX) (ANEXO1), [2] *Oral Health Impact Profile - OHIP 14* (ANEXO 2); [3] *Geriatric Oral*

Health Assessment Index –GOHAI (ANEXO 3), e o [4] *Oral Impact Daily Performance* – OIDP (ANEXO 4).

Ao todo foram aplicadas 48 questões, com um tempo estimado de 20 minutos para cada participante.

3.1.3 Técnica de sialometria

Para a identificação da presença de xerostomia, além da aplicação do questionário IX, foi realizada a medida do fluxo salivar em participantes idosos utilizando a técnica de sialometria. Esse método é prático, fidedigno e não invasivo. A técnica se baseia na expectoração ativa ou passiva da saliva em tubos coletores por um período de tempo previamente determinado. (NARHI et al., 1999).

Os participantes foram submetidos a uma sialometria. Para a realização da mesma o paciente deveria estar em jejum 1 hora antes da coleta, sendo a primeira amostra descartada. O paciente permaneceu com a cabeça levemente inclinada para baixo, sem movimentar língua ou lábios, deixando acumular saliva no assoalho da boca, para, em seguida, eliminá-la em uma proveta graduada. Determinou-se como tempo para a coleta de saliva 5 minutos. Essa medida consistiu no fluxo salivar de repouso.

O volume de saliva coletado foi convertido de g/min a ml/minuto, tomando-se por base a densidade da saliva como sendo de 1 g/ml. Para análise dos resultados utilizou-se o critério de Sreebny e Valdini (1987), segundo o qual o fluxo salivar para ser considerado anormal deve ser inferior a 0,1ml/minuto. A análise do pH salivar foi realizada utilizando-se um pHmetro portátil (Ultrabasic, Denver Instrument, USA).

3.1.4 Análise estatística

Para análise dos resultados provenientes dos questionários sobre a qualidade de vida, a base de dados foi construída utilizando o programa estatístico SPSS versão 19. As respostas dos questionários foram tabeladas e pontuadas de acordo com as instruções dos autores de cada instrumento de qualidade de vida. Análises univariadas foram aplicadas para avaliar a associação entre as características sócio demográficas e escores de QV. Qui-quadrado e Pearson, teste t de Student ou ANOVA foram utilizados para analisar as variáveis

paramétricas. Análise de Kruskal-Wallis foi utilizado para analisar as variáveis não paramétricas.

O valor p inferior a 0,05 foi considerado significativo, e um intervalo de confiança de 95% estabelecido para as diferenças e associações.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS: PATENTE

O levantamento dos depósitos e concessão de patentes relativos à xerostomia foi realizado por meio das bases de dados eletrônicas e gratuitas do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). O período de investigação escolhido começou em 1º de janeiro de 1994, mês em que passou a ser permitida a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos no país de acordo com a Lei nº. 9279/96. (BRASIL, 2006) (LPI). Foram levantados os pedidos de patentes depositados e publicados até 15 de março de 2018. A estratégia para pesquisa foi elaborada a partir de uma busca executada por meio da Classificação Internacional de Patentes (CIP), utilizando-se as seguintes palavras-chave no título ou no resumo: boca seca, hipossalivação xerostomia e produtos naturais.

3.3 MATERIAL E MÉTODOS: COLETA DO MATERIAL VEGETAL

3.3.1 Escolha da espécie vegetal a ser estudada

Para a escolha da espécie vegetal utilizada neste estudo, foi primeiramente realizada uma revisão da literatura existente sobre alguns frutos de uso popular no Brasil como maçã e kiwi, assim como as suas abordagens etnobotânicas, ou seja, procurou-se valorizar o elemento humano, com os conhecimentos desenvolvidos a partir da interação e convívio com a vegetação local e o ambiente. A espécie vegetal *Artocarpus heterophyllus* surgiu para estudo no laboratório como uma espécie bastante utilizada na região sudeste e nordeste do Brasil e que devido ao seu grande tamanho, apresenta-se subaproveitada. É uma espécie vegetal que já teve a sua fitoquímica extensamente analisada, e que apresentou-se promissora para os testes com atividade protetora celular, e de sialometria devido à presença dos ácidos cítrico e málico.

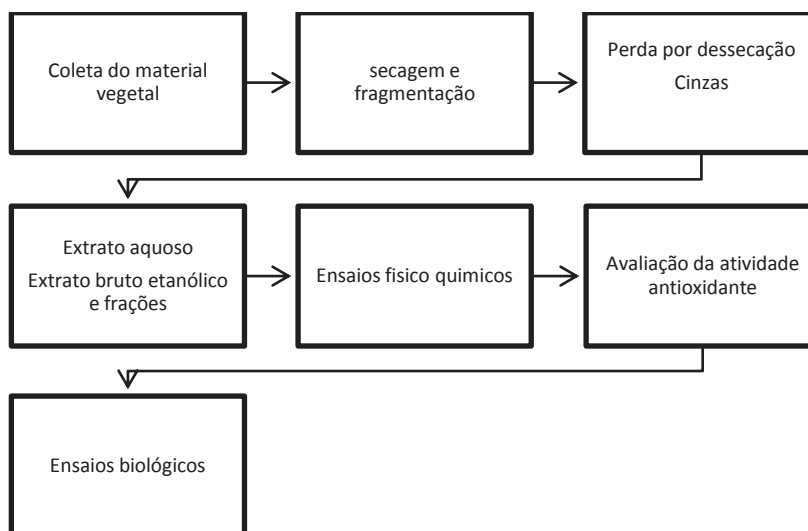
3.3.2 Coleta do material vegetal

O material vegetal (fruto e folhas de *Artocarpus heterophyllus*) foi coletado na cidade de Apucarana, Paraná, Brasil, sob as coordenadas 23° 33' 03" S, 51° 27' 39" W, no mês de setembro de 2014. O material foi identificado pelo botânico José Tadeu Weidlich Motta do Museu Botânico de Curitiba, e uma exsicata foi depositada sob o número 397798. Todo o trabalho foi realizado de acordo com a Figura 4, sendo as metodologias descritas a seguir.

O estudo da espécie *Artocarpus heterophyllus* tem autorização de acesso ao patrimônio genético CGEN-IBAMA constantes no processo 02001.001165/2013-47

As atividades físicoquímicas e biológicas foram realizadas de acordo com o fluxograma apresentado na Figura 8.

FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DO ESTUDO E ATIVIDADES BIOLÓGICAS



3.4 MATERIAL E MÉTODOS: ENSAIOS FÍSICO QUÍMICOS

3.4.1 Determinação da perda por dessecação

Esse ensaio é usado para determinar a quantidade de substâncias voláteis. A umidade foi determinada por método gravimétrico, adaptado a partir do descrito na Farmacopeia Brasileira V edição (adaptado). Para cada parte estudada (semente, fruto, folha e casca) foram pesados 1,0 g de material seco e estabilizado, previamente moído em moinho de facas e colocados em cadinhos de porcelana, previamente dessecados durante 30 minutos nas mesmas condições a serem empregadas na determinação. As amostras foram colocadas em estufa a (100-105) °C durante 5 horas até peso constante, e após o resfriamento em dessecador, foram novamente pesados. (BRASIL, 2010). A porcentagem de perda por dessecação é dada pela equação:

$$(Cu-Cs)/Ca \times 100$$

Sendo:

Cu – peso do cadinho contendo a amostra antes da dessecação

Cs – peso do cadinho contendo a amostra após a dessecação

Ca – Peso da amostra

3.4.2 Determinação das cinzas totais

Para determinação de cinzas totais, cadinhos utilizados na determinação de cinzas foram previamente calcinados em mufla a 450°C por 30 minutos e resfriado em dessecador. Após o resfriamento, o material vegetal foi novamente pesado (1 g) e levado para incineração em mufla até no máximo 600 ± 25 °C por duas horas, e o material calcinado foi deixado em dessecador até temperatura ambiente e pesados. (BRASIL, 2010). Após tais procedimentos, a porcentagem de cinzas em relação ao material seco foi determinada através da seguinte fórmula:

$$(Cu-Cs)/Ca \times 100$$

Sendo:

Cu – peso do cadinho contendo a amostra antes da dessecação

Cs – peso do cadinho contendo a amostra após a dessecação

Ca – Peso da amostra

3.5 MATERIAL E MÉTODOS: OBTENÇÃO DOS EXTRATOS

3.5.1 Extratos brutos etanólicos

Os extratos alcoólicos brutos de sementes e folhas foram preparados utilizando como solvente o etanol a 96° GL (1,5 L), em refluxo por 45 horas, em aparelho de soxhlet modificado (PI 06001703-7 A). Os extratos foram filtrados a vácuo em funil de Buchner e uma alíquota foi retirada para determinação do teor de sólidos. Os extratos foram concentrados em evaporador rotatório a 50° C para 1/5 do volume. O restante foi evaporado em banho-maria até completa evaporação do solvente para a realização do particionamento. Foram retirados 5g dos extratos secos para a realização dos testes biológicos.

As frações foram obtidas pela partição líquido-líquido com solventes de diferentes polaridades: hexano, clorofórmio e acetato de etila, sendo a última fração denominada remanescente. (VIRTUOSO et al., 2005).

3.5.2 Extratos aquosos

O extrato aquoso da polpa e casca foi preparado com água destilada (2 litros) utilizando-se o processador Walita Master Plus. Após sofrerem processamento, o extrato foi

tamizado e posteriormente, filtrado. Uma alíquota foi retirada para o teste de teor de sólidos. Os extratos foram congelados, e posteriormente foram secos por liofilização.

3.5.3 Determinação de resíduo seco

A determinação de resíduo seco foi realizada conforme Farmacopeia Brasileira V edição (2010) modificado, pesando-se 10 ml de extrato bruto em cada placa de Petri, dessecando em estufa por 03 horas até peso constante. Foi deixado para esfriar em dessecador e o resíduo seco foi calculado em porcentagem por volume. A análise foi realizada em triplicata.

FIGURA 9 - APARELHO DE SOXLET



FONTE: Jensen (2007)

3.6 MATERIAL E MÉTODOS: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE PROTETORA CELULAR

Devido aos diferentes tipos de radicais livres e as suas diferentes formas de atuação nos organismos vivos, a atividade antioxidante dos extratos e das frações foram determinadas através de seis ensaios: redução do complexo fosfomolibdênio, avaliação do poder redutor (Azul da Prússia), sequestro do radical H_2O_2 , inibição da peroxidação lipídica (T-BARS), tiocianato férrico e sequestro de radicais DPPH.

3.6.1 Avaliação da atividade antioxidante pelo método da redução do complexo Fosfomolibdênio

Para a realização desses testes, extratos do fruto, folha, sementes e casca foram utilizados. Colocou-se em tubos de ensaio 1,5 ml do reativo (molibdato de amônio 4 mM, fosfato de sódio 28 mM, ácido sulfúrico 0,6 M), 1,5 ml de água destilada e 0,3 ml de solução amostra na concentração de 200 µg/ml. Os tubos foram parcialmente fechados e colocados em banho-maria a 95°C durante 90 minutos. Após resfriamento a leitura foi realizada em espectrofotômetro UV- 1601 Shimadzu® a 695 nm, para obtenção das absorbâncias, usando 0,3 mL de metanol com 3 mL do reagente como branco. Como referência foram utilizados o ácido ascórbico e a rutina na concentração de 200 µg/ml. Para o cálculo da Atividade antioxidante utilizou-se a seguinte fórmula de acordo com Prieto, Pineda e Aguilar (1999).

$$AAR\%_{\text{(ácido ascórbico)}} = [(Abs_{\text{(amostra)}} - Abs_{\text{(branco)}}) / (Abs_{\text{(Vit C.)}} - Abs_{\text{(branco)}})] \times 100$$

$$AAR\%_{\text{(rutina)}} = [(Abs_{\text{(amostra)}} - Abs_{\text{(branco)}}) / (Abs_{\text{(Vit C.)}} - Abs_{\text{(branco)}})] \times 100$$

3.6.2 Avaliação da atividade antioxidante pelo poder redutor (Azul da Prússia)

A avaliação do poder redutor foi realizada de acordo com a metodologia citada por Yen; Chen (1995), com modificações. A concentração das amostras do extrato de sementes de *A. heterophyllus* testadas foi de 200 µg/mL. Transferiu-se uma alíquota de 1,0 mL de cada amostra para tubos de ensaio de 25 mL. Nesta alíquota foram adicionados 2,5 mL de tampão fosfato 0,2 mol/L (pH 6,6) e 2,5 mL de K₃[Fe (CN)₆] a 1% (p/v). A mistura foi incubada a 45 °C por 20 min. Foram adicionados 2,5 mL de ácido tricloroacético a 10% (p/v) à solução no tubo de ensaio, com posterior agitação. Um volume de 2,5 mL da mistura foi transferido para outro tubo de ensaio, no qual foram adicionados 2,5 mL de água destilada e 0,5 mL de FeCl₃ a 0,1% (p/v), sob agitação. A leitura da absorbância foi realizada a 700 nm. A elevada absorbância indica grande poder redutor. As leituras foram realizadas em triplicata, e neste teste utilizou-se como 100% de atividade a absorbância do padrão ácido ascórbico. Os resultados foram expressos em atividade antioxidante relativa (AAR%) da amostra em relação à vitamina C, conforme a fórmula:

$$\text{AAR\%} = [(Abs_{(\text{amostra})} - Abs_{(\text{branco})}) / (Abs_{(\text{Vit C.})} - Abs_{(\text{branco})})] \times 100$$

3.6.3 Avaliação da atividade antioxidante pelo método de sequestro do H₂O₂

A habilidade dos extratos em sequestrar peróxido de hidrogênio foi determinada de acordo com o método descrito por Ruch, Cheng e Klaunig (1989). Uma solução (4 mmols/L) de peróxido de hidrogênio foi preparada em tampão fosfato (pH 7,4). A concentração de peróxido de hidrogênio foi determinada por espectrofotometria no comprimento de onda de 230 nm. A 0,1 mL dos extratos das sementes de *Artocarpus heterophyllus* na concentração de 1000 µg/mL (dissolvidos em metanol) foram adicionados 0,9 mL de etanol e 0,6 mL de peróxido de hidrogênio. Após 10 minutos de reação, à temperatura ambiente (25,0 ± 0,5 °C) realizou-se leitura em espectrofotômetro, em comprimento de onda de 230 nm, contra uma solução branco contendo o extrato em tampão sem peróxido de hidrogênio. O cálculo da atividade sequestradora de peróxido de hidrogênio deu-se por meio da fórmula:

$$\% \text{ de sequestro H}_2\text{O}_2 = [(Abs_{(\text{controle})} - Abs_{(\text{amostra})}) / Abs_{(\text{controle})}] \times 100$$

3.6.4 Avaliação da atividade antioxidante pelo método da inibição da peroxidação lipídica (método T-BARS – substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico)

No ensaio da atividade antioxidante pelo método TBARS, foi utilizada a metodologia proposta por Moraes e Colaboradores (2006) com modificações. Cerca de 3 mg das amostras (extrato e frações) e padrões BHT e Vitamina C, foram diluídos em 1,0 mL de etanol. Todo o procedimento foi realizado em triplicata. Um volume de 0,5 mL de solução de gema do ovo homogeneizada (5% m/v), meio rico em lipídeos, e 0,1 mL de cada amostra de extrato de sementes de *A. heterophyllus* e controle foram adicionados a tubos de ensaio. Cada um dos tubos de ensaio, em seguida, recebeu 0,05 mL de solução de 2,2'-azobis (2 amidinopropano) dicloridrato - ABAP (0,035%) para induzir a peroxidação lipídica.

Adicionou-se 1,5 mL de ácido acético 20% (pH 3,5), 1,5 mL de ácido tiobarbitúrico – TBA (0,4% m/v) em solução de sulfato de dodecil de sódio – SDS (0,55% m/v) e 400 µL de água destilada. O material assim preparado foi submetido ao banho maria (95 °C) durante 1 hora sob agitação. Após resfriamento, cada tubo recebeu 1,5 mL de n-butanol e foi

centrifugado durante 3 minutos a 3.000 rpm, com posterior leitura espectrofotométrica dos sobrenadantes a 532 nm. A porcentagem de inibição na peroxidação lipídica foi calculada de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ AAR} = [(1 - \text{Abs}_{(\text{amostra})}) \times 100] / \text{Abs}_{(\text{controle})}$$

3.6.5 Avaliação da atividade antioxidante pelo método do Tiocianato Férrico

A atividade antioxidante pelo método do tiocianato férrico foi avaliada de acordo com a metodologia descrita por Kikuzaki e Nakatani (1993) e Raymundo, Horta e Fett (2004), com modificações. Uma mistura contendo 250 µL dos extratos das sementes de *Artocarpus heterophyllus* na concentração de 200 µg/mL, 250 µL de etanol, 550 µL de ácido linoleico a 2,5% (p/v) em etanol (99,0% v/v), 2 mL de tampão fosfato 0,5 mols/L (pH 7,0) e 900 µL de água destilada foi colocada em tubos e incubados por 15 minutos em banho-maria a $50,0 \pm 0,5$ °C. Para 100 µL desta solução foram adicionados 3,25 mL de etanol 75% (v/v), 100 µL de tiocianato de amônio a 30% (p/v) e 100 µL de cloreto ferroso 0,02 mol/L. Após 3 minutos de reação à temperatura ambiente ($25,0 \pm 0,5$ °C), foi realizada leitura da absorbância a 500 nm, em espectrofotômetro, o que se repetiu a cada 24 horas, até que a cor púrpura do controle alcançasse um valor máximo.

A porcentagem de inibição na oxidação lipídica foi calculada de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ AAR} = [(\text{Abs}_{(\text{amostra})} - \text{Abs}_{(\text{branco})}) \times 100] / \text{Abs}_{(\text{controle})}$$

3.6.6 Avaliação da atividade antioxidante pela redução do radical 2,2- difenil-1-picril-hidrazila DPPH

O potencial de redução do radical DPPH (2,2difeníl1picrilhidrazila) das frações de extratos de sementes de *A. heterophyllus* foi analisado por espectrofotometro. Foram preparadas cinco soluções metanólicas das frações nas concentrações de 3,0 a 110 µg/mL, das quais 2,5 mL foram adicionadas a 1 mL de uma solução metanólica de DPPH na concentração de 0,03 mmol/mL. Para cada amostra foi preparado um branco com 2,5 mL da solução e 1 mL de metanol para cada concentração. Paralelamente foi feito um controle com 2,5 mL de metanol e 1 mL de DPPH.

Após trinta minutos de reação as leituras foram realizadas em espectrofotômetro a 518 nm, correspondente a absorção máxima do radical em estudo. Como padrões foram utilizados rutina e ácido ascórbico. (MENSOR et al.,2001).

A habilidade dos extratos em reduzir o radical foi calculada da seguinte forma:

$$\% \text{ AA} = [100 - (\text{Abs}_{(\text{amostra})} - \text{Abs}(\text{branco}) \times 100] / \text{Abs}_{(\text{controle})}$$

A partir das porcentagens de sequestro de radicais e inibição de DPPH, por regressão linear será possível calcular o CI_{50} , ou seja, a concentração da amostra que reduz 50% da concentração inicial de DPPH.

3.6.7 Análise estatística da atividade antioxidante nos diferentes métodos utilizados

Para cada amostra avaliada, foram utilizadas triplicatas e os dados foram submetidos à análise de variância e quando se detectou diferença, as médias foram comparadas pelo teste de Dunnet. As análises foram realizadas utilizando o Programa para *Windows*, *Graph Pad Prism* versão 5.0 (*GraphPad Software*, San Diego, EUA). Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo.

3.6.8 Quantificação de fenóis totais nos extratos do fruto, folhas, sementes e casca de *Artocarpus heterophyllus*

Para o doseamento dos compostos fenólicos dos extratos obtidos de frutos, folhas, sementes e casca de *Artocarpus heterophyllus* foi utilizado o método de Folin Ciocalteu. Uma curva padrão foi preparada a partir de uma solução de ácido gálico nas concentrações de 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5 e 20 $\mu\text{g/ml}$, para cada tubo foi colocado 500 μL de reativo de Folin Ciocalteu, 500 μL da solução de ácido gálico, e 1 mL de água destilada, após a agitação esperou-se 3 minutos, e adicionou-se 0,5 mL de solução de carbonato de sódio a 10%, em cada tubo. Os tubos foram novamente agitados e deixados em repouso durante 60 minutos. A leitura foi realizada em espectrofotômetro a 760 nm. Com os resultados das absorbâncias, os dados foram interpolados e foi determinada a equação da reta.

Durante a realização do ensaio, as concentrações utilizadas foram de 125 $\mu\text{g/ml}$. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Em um tubo de ensaio foi adicionado 1 mL de água

destilada, 500 µL do reativo de Folin Ciocalteau, 500 µL das soluções das amostras, o restante do experimento foi idêntico ao realizado com os padrões. Com os resultados das absorbâncias, foram determinados os resultados dos valores fenólicos totais expressos como equivalentes de ácido gálico (mg de ácido gálico/ mg de amostra). Para cada amostra avaliada, foram utilizadas triplicatas e os dados foram submetidos à análise de variância e quando se detectou diferença, as médias foram comparadas pelo teste de Dunnet, a 5% de probabilidade.

3.7 MATERIAL E MÉTODOS: ENSAIOS BIOLÓGICOS

3.7.1 Atividade hemolítica

Os extratos do fruto, folhas, sementes e cascas de *Artocarpus heterophyllus* foram submetidos a ensaios de atividades hemolíticas. O método seguiu a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) com adaptações. Para este método procedeu-se o preparo, com sangue de carneiro desfibrinado (Newprov®), uma suspensão a 2% em tampão fosfato pH 7,4. As amostras 1000 µg/mL foram diluídas em etanol a 10% com NaCl a 0,9% e testadas em concentrações de 1000, 500, 200 e 100 µg/mL. Um volume de 1,0 mL da suspensão de sangue foi adicionado a cada tubo contendo as amostras que foram lentamente homogeneizadas, seguido de repouso por 30 minutos. Decorrido este tempo, foram novamente homogeneizadas e mantidas em repouso durante mais 150 minutos. Subsequentemente, as amostras foram centrifugadas durante 5 minutos a 3.000 rpm. A água destilada foi utilizada como controle positivo, e o tampão fosfato como controle negativo. O resultado é descrito como presença ou ausência de hemólise baseado na tonalidade do sobrenadante após centrifugação. A presença de um precipitado de glóbulos vermelhos indica resultado negativo.

3.7.2 Avaliação da atividade tóxica frente à *Artemia salina* em laboratório

A triagem inicial da atividade citotóxica foi realizada por meio do bioensaio de letalidade em *Artemia salina* L. Este ensaio caracteriza-se por apresentar baixo custo, ser rápido e não exigir técnicas assépticas. *A. salina* é um micro crustáceo componente da fauna aquática salina e de ecossistemas marinhos, utilizado como alimento vivo para peixes, sendo

seus ovos facilmente encontrados em lojas de aquaristas. (SILVA et al., 2007; PARRA et al., 2001).

Para os ensaios de atividade tóxica frente *Artemia salina*, foi utilizada a metodologia de Meyer (1982), com adaptações, na qual os náuplios foram submetidos a concentrações dos extratos da semente, folha, fruto e casca. A água do mar artificial foi preparada utilizando 14,31 g de sal marinho (Instant Ocean Sea Salt) em 400 mL de água destilada. Em seguida foi colocada em um becker de 1000 mL, e o pH ajustado entre 8 a 9, com carbonato de sódio. Os ovos de *A. salina* Leach (200 mg/ 400 mL) foram adicionados na água e mantidos sob agitação e aeração constantes por um período de 48 horas para a eclosão dos ovos. Na primeira hora do processo foi mantida a iluminação de 20 W sendo a temperatura controlada entre 26 a 30° durante as 48 horas.

Nos ensaios com *A. salina*, foram utilizadas concentrações de 10, 100 e 1000 µg/mL para extratos de fruto, folhas, sementes e casca de *A. heterophyllus*. Após a eclosão dos ovos, cerca de 10 náuplios de *Artemia salina* Leach foram transferidos em cada tubo. O volume de todos os tubos foi ajustado para 5 mL com água do mar artificial. Também foi realizado um controle negativo com água do mar artificial. Após 24 horas foi realizada a contagem de náuplios mortos e vivos. Os dados foram analisados pelo método estatístico Probitos, onde foram determinados os valores de CL₅₀. Resultados de CL₅₀ maiores que 1000 µg/ mL indicam a não toxicidade dos extratos. (MEYER; 1982).

3.7.3 Atividade antineoplásica

Nos ensaios de atividade antineoplásica, todo o manuseio das células foi realizado segundo Freshney (1994). Nos ensaios, foi utilizado o método da SRB (sulforodamina B) descrito por Skehan et al (1990), com utilização de microscópio invertido da ZEISS (Modelo Axiovert 25) em aumento de 400 X para a observação do crescimento das células. A inibição do crescimento celular, um indicador da citotoxicidade, causada pelos compostos avaliados quanto à atividade antineoplásica, foi avaliada nos extratos dissolvidos em DMSO (0,1%) nas concentrações de 5, 10, 25 e 50 µg/mL.

Para estes ensaios, foram utilizadas as linhagens celulares T47D (câncer de mama); HT-29 (câncer de cólon) e B16F10 (melanoma murino) e L929 (células normais). As linhagens celulares foram mantidas em meio completo em incubadora de CO₂, até alcançarem o crescimento exponencial. Foram então divididas em alíquotas, mantidas durante 24h a –

86°C para o congelamento gradual e transferidas para container de nitrogênio líquido (-196 °C) para estocagem. (FRESHNEY, 1994).

Para os testes, esses grupos celulares foram descongelados rapidamente a 37 °C até seu crescimento. As células foram cultivadas em frascos estéreis na presença de meio de cultura, RPMI 1640, contendo 10 % de soro fetal bovino, 100 U/mL de penicilina, 0,1 mg/mL de estreptomicina e 0,25 µg/mL de anfotericina (meio completo) e mantidas a 37 °C em incubadora com atmosfera úmida e contendo CO₂ (5%). Uma vez que estas células são aderentes, foi necessário fazer a remoção com a solução de tripsina (0,25% + EDTA 1 mM) em tampão PBS, pH 7,4. Em seguida, foram transferidas para tubos cônicos contendo meio de cultura completo. Após centrifugação a baixa rotação, o meio e tripsina foram desprezados e as células ressuspensas em pequeno volume de meio completo. Foi realizada a contagem com uma alíquota dessas células em uma câmara de Neubauer para que em cada cavidade da placa de 96 poços fosse depositado um volume de 100 µL de meio contendo 10.000 células (100.000/mL). (FRESHNEY, 1994).

Após 20 horas, para permitir a fixação das células semeadas, o meio foi aspirado para a adição dos extratos e frações. Uma alíquota destes compostos, previamente dissolvidos em DMSO, foi diluída em meio de cultura, de tal forma que a concentração final do solvente (DMSO), não excedesse 0,5%. Foram utilizadas 4 concentrações de cada composto (entre 5 e 50 µg/mL), e cada concentração adicionada em 3 cavidades. No controle negativo, as células foram crescidas na ausência de qualquer composto e contendo somente meio de cultura contendo DMSO 0,5% (o solvente utilizado para dissolver os compostos-teste). Em todos os testes foi utilizado um controle positivo, Cisplatina [cis-diclorodiamino-platinum (II)]. Todas as placas foram novamente mantidas na mesma incubadora a 37 °C, até o final do período de exposição das células aos compostos-teste (48 h).

O teste de citotoxicidade adotado baseou-se na coloração das proteínas, pelo corante sulforodamina B (SRB, Sigma). Este corante possui dois grupos sulfônicos, e liga-se às proteínas das células fixadas na placa, cujas proteínas são precipitadas pelo Ácido Tricloro Acético (TCA – Sigma). E deste modo, em 48 horas o meio foi removido e substituído por 100 µL de TCA 20%. As placas foram então incubadas por meia hora, a 4° C em geladeira, e posteriormente, a solução TCA removida e as placas lavadas 5 vezes com água corrente.

Após este processo, foram adicionados 50 µL de SRB 0,1% (diluída em ácido acético 1%) e novamente incubada por meia hora em temperatura ambiente. Após a remoção da solução de SRB, as placas foram lavadas 4 vezes com ácido acético 1%, secas e adicionado Tris Base 10mM (Sigma), e em seguida submetidas a uma agitação de 10 minutos para a

dissolução das proteínas coradas e a absorbância medida a 540 nm em leitor de microplacas. (SKEHAN et al., 1990).

3.7.4 Experimentos utilizando animais

Os experimentos para verificar a ação dos extratos *in vivo* foram realizados com ratas (*Ratus norvegicus*), variedade Wistar albino, adultas, pesando de 180 a 220g (para a realização dos testes de sialometria), e camundongos fêmeas e machos (*Mus musculus*), adultos pesando entre 25 e 30g (para a realização dos testes de toxicidade) fornecidas pelo Biotério do Setor de Ciências Biológicas da UFPR.

Os animais foram mantidos em condições controladas de temperatura e iluminação, ciclo claro escuro 12/12 horas, tendo livre acesso a água e ração. Os protocolos experimentais que utilizaram animais estão de acordo com as normas internacionais e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Uso Animal do Setor de Ciências Biológicas da UFPR, sob o número 917 (ANEXO 6).

3.7.4.1 Verificação da atividade dos extratos de sementes, frutos e folhas de *Artocarpus heterophyllus* na atividade sialagoga

A coleta de saliva dos animais foi realizada de acordo com metodologia descrita por Onofre et al. (1997). Os animais (*Ratus norvegicus*) foram mantidos em jejum de 12 horas e anestesiados com xilasina na dose de 25 mg/kg e quetamina na dose de 45 mg/kg, pela via intramuscular. Os animais foram manuseados por contenção cervical, e próximo à sua boca foi colocado um pote plástico previamente pesado, a fim de se coletar a saliva. As amostras de saliva obtidas correspondem a uma coleta sem estimulação, uma coleta estimulada com duas gotas de pilocarpina a 4% (Allergan pilocarpina®4%, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., Guarulhos, Brasil), via oral, para estimular a salivação, extrato aquoso do fruto na dose de 100 mg/kg via oral e intraperitoneal, extrato bruto de folhas na dose de 30 mg/kg pela via oral e intraperitoneal, extrato etanólico de sementes na dose de 30 mg/kg pela via oral e intraperitoneal.

Após 3 minutos, a saliva foi coletada durante um período de 5 minutos, num pote coletor universal, que foi pesado, obtendo-se desta forma a velocidade do fluxo salivar (VFS).

Os valores da velocidade do fluxo salivar foram obtidos por gravimetria de acordo com a seguinte fórmula. (BANDERAS et al., 1997):

Peso do pote após a coleta (g) – Peso do pote antes da coleta (g) = Peso da saliva

Peso da saliva / tempo (3 minutos) = Velocidade do fluxo salivar (mL/min).

3.7.4.2 Ensaio de toxicidade aguda

Os animais, camundongos machos com aproximadamente 30g foram divididos em grupos de 6, e foram deixados de jejum por 12 horas com livre acesso à água. Foram administradas doses orais do extrato bruto de folhas, sementes, casca e fruto de *Artocarpus heterophyllus* de 100; 200; 1000 e 2000 mg/kg. Foram realizadas observações comportamentais sistemáticas para avaliar o *screening* hipocrático que fornece uma estimativa geral da toxicidade da substância sobre o estado consciente e disposição geral, atividade e coordenação do sistema motor, reflexos e atividades sobre o sistema nervoso central e sobre o sistema nervoso autônomo. (MALONE; ROBICHAUD, 1983). Parâmetros (tais como: atividade geral, frêmito vocal, irritabilidade, resposta ao toque, resposta aperto cauda, contorção, tônus do corpo, força para agarrar, ataxia, tremores, convulsões, hipnose, anestesia, lacrimação, micção, defecação, piloereção, hipotermia, respiração, cianose, hiperemia, morte) foram avaliados no tempo de 0, 30, 60, 120, 180, 240 e 300 min, 24 horas e a partir de então, diariamente, até o décimo quarto dia. Sinais de toxicidade, a época do seu aparecimento, a intensidade, a duração e a progressão dos mesmos foram anotados, tabulando-as numa escala de 0 a 4 (ausente, raro, pouco, moderado, intenso), para posterior análise. Cada grupo de teste era composto por 04 animais (resultando num total de 80 animais).

Os animais sobreviventes foram anestesiados com solução de xilazina-cetamina 0,2 mL/100 g, 8,75 mL de cetamina (100 mg/mL) e 1,25 mL de xilazina (100 mg/mL), conforme protocolo da *Cornell University/ Cornell Center for Animal Resources and Education*, descrito por Flecknell (1996) e Kohn (1997), e sacrificados por deslocamento cervical.

3.7.4.3 Ensaio de toxicidade subcrônica

Os ensaios de toxicidade crônica foram desenvolvidos conforme preconizado por Túrmina et al. (2012), com algumas modificações. Sessenta camundongos albinos saudáveis (*Mus musculus*, 30 machos, 30 fêmeas), com pesos entre 25 e 30 g e idade aproximada de 60 dias, foram utilizados neste estudo. Os animais foram separados em seus grupos

experimentais e em salas separadas para machos e fêmeas, sob condições controladas de temperatura (25 ° C), ciclo claro/escuro (12 h / 12 h), e comida e água disponível à vontade.

Os animais foram divididos em dez grupos de 6 camundongos em cada. Os grupos experimentais foram divididos da forma mostrada no Quadro 4.

QUADRO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS DO ESTUDO CRÔNICO

Grupos	Machos e fêmeas
1	Solução fisiológica
2	Extrato etanólico de Semente de Jaca 100 mg/kg
3	Extrato clorofórmico de Folha de Jaca 100 mg/kg
4	Extrato aquoso do Fruto da Jaca 100 mg/kg
5	Extrato aquoso da Casca da Jaca 100 mg/kg

FONTE: A autora (2018)

Os grupos receberam os extratos ou a solução salina diariamente, via gavagem por 28 dias. No dia inicial os animais foram pesados e tiveram medidas a sua glicemia. Esse procedimento foi repetido no dia final do experimento crônico. No final do período do tratamento e após jejum de 12 horas, os camundongos receberam anestesia com cetamina (1 µL por grama de peso) e Xilazina (0,5 µL por grama de peso) e foi realizada punção cardíaca para a coleta de amostras de sangue. As amostras foram colocadas em tubos heparinizados, os quais foram imediatamente destinados para as determinações bioquímicas, utilizando os Kits BioLab para as seguintes determinações: Colesterol total, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinina e uréia. Os parâmetros hematológicos dos animais como a contagem global de leucócitos, foi realizada em câmara de Neubauer. (DACIE e LEWS, 1991).

3.7.4.4 Verificação do ciclo estral

O ciclo reprodutivo das ratas é chamado de ciclo estral e é dividido em fases como: proestro, estro, metaestro (ou diestro I) e diestro (ou diestro II). (LONG; EVANS, 1922; FREEMAN, 1988).

Em estudos sobre o sistema reprodutivo, bem como estudos sobre a influência do ciclo estral em funções não reprodutivas, a citologia oncológica vaginal é utilizada para a determinação das fases do ciclo estral. (LONG; EVANS, 1922). No dia 01, dia 07, dia 14 e no último dia do experimento crônico, imediatamente antes do sacrifício, procedeu-se à lavagem vaginal das fêmeas com 50 µl de solução salina. O material obtido do lavado foi colocado em

uma lâmina para microscopia e analisado em microscópio óptico, observando-se os tipos de células presentes e classificando as fases do ciclo estral em: proestro, estro, diestro e metaestro. (LONG; EVANS, 1922; FREEMAN, 1988).

Essa verificação foi realizada com o objetivo de se verificar se algum dos extratos que estavam sendo administrados aos animais provocava alteração no ciclo estral.

3.7.4.5 Expressão dos dados e análise estatística

Os dados estão representados como as médias \pm erro padrão das médias. As diferenças entre as médias serão determinadas por análise de variância (ANOVA) de uma via seguida do teste de Bonferroni, ou teste não paramétrico de Kruskal Wallis seguido pelo teste de Duns. As análises foram realizadas utilizando o Programa para *Windows*, *GraphPad Prism* versão 6.0 (*GraphPad Software*, San Diego, EUA). Um valor de p menor que 0,05 será considerado significativo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO: QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL

4.1.1 Participantes da pesquisa

Durante o período de coleta de dados, 129 idosos aceitaram participar da pesquisa e assinaram o TCLE. Destes 93 eram mulheres, e 36 homens (72,1 e 27,9% respectivamente). As características sócias econômicas dos participantes da pesquisa assim como dados referentes à presença de doenças crônicas, uso de medicamentos e plantas medicinais, e visitas ao dentista, estão apresentadas na Tabela 1. Quanto às características sócio demográficas, observa-se que mais da metade dos idosos (86%) tem idade entre 60 e 70 anos, e apenas 2,3% com idade acima de 80 anos (82 anos).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA (n = 129)

		N	%
Sexo	Masculino	36	27,9
	Feminino	93	72,1
Idade	60 a 70	111	86
	70 a 80	15	11,6
	Mais de 80	3	2,3
Estado civil	Casado	69	53,5
	Divorciado	15	11,6
	Solteiro	18	14
	Viúvo	27	20,9
Escolaridade	>EM	51	39,5
	<EM	78	60,5
Renda	>7000 reais/ano	48	37,2
	<7000 reais/ano	81	62,8
Autonomia	Independente	129	100
	Dependente	0	0
Quantidade de dentes	Perdeu <5 dentes	51	39,5
	Perdeu >5 dentes	78	60,5
Doença crônica	Não	54	41,9
	Sim	75	58,1
Diabetes	Não	120	93
	Sim	9	7
Hipertensão	Não	63	48,8
	Sim	66	51,2
Uso de medicamentos	Não	18	14
	Sim	111	86
Uso de plantas medicinais	Não	60	46,5
	Sim	69	53,5
Visita ao dentista	Não	51	39,5
	Sim	78	60,5

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de sujeitos da pesquisa; EM= Ensino Médio; % - porcentagem dos sujeitos da pesquisa

Nas últimas décadas tem havido um aumento acentuado do número de pessoas geriátricas no Brasil, sendo esse aumento da longevidade um motivo de pesquisas no mundo todo. Na área de saúde bucal a situação é bastante precária, pois além do quadro epidemiológico, destaca-se a ausência de programas, baixa prioridade dos serviços públicos mesmo em vista de todos problemas bucais acumulados. (PINTO, 2003).

Na seleção da amostra para a realização dessa pesquisa foi utilizado o método aleatório. Constituiu-se em um estudo transversal, que é uma opção de estudo com a finalidade de descrever características de eventos da população, de identificar e detectar grupos aos quais pode ser oferecida atenção especial. Também pode ser usado para se obter informações relevantes quando há limitação de tempo ou de recursos. (PEREIRA, 2001).

Do total de 129 idosos que participaram da pesquisa, a maioria era do sexo feminino 72,1%. Grande parte dos estudos realizados em idosos, (ANGELILLO et al., 1990; MERELIE; HEYMAN, 1992; FRARE et al., 1997), participam mais pessoas do gênero feminino do que do masculino. Uma das possíveis causas de as mulheres terem superado os indivíduos do sexo masculino nesse estudo, é que as mulheres têm expectativa de vida superior aos homens. Desta maneira, pesquisas em grupos de terceira idade apresentam uma tendência maior de participação do sexo feminino. (LEAL, 2000; SILVA, 2005). As mulheres apresentam um maior cuidado com a sua saúde, buscando mais atendimentos. (GOMES et al., 2007). No entanto, quando comparadas a homens da mesma idade, são consideradas mais vulneráveis a alterações no estado de saúde como quedas, múltiplas doenças, obesidade, pobreza, dependências diversas e, conseqüentemente, ao uso de múltiplos medicamentos. (LOYOLA FILHO et al., 2006). Todos os idosos entrevistados dispunham de nível cognitivo normal e aceitável, sendo todos classificados como autônomos para a realização das suas tarefas, assim como para responder os instrumentos de avaliação.

Quanto ao estado civil dos participantes da pesquisa, a maioria (53,5%) é casada. Observou-se uma maior proporção de pessoas com nível de escolaridade menor que a do ensino médio (60,5%) e com uma renda menor que 1 salário mínimo por mês (62,8%).

A baixa escolaridade dos idosos participantes dessa pesquisa pode ser justificada por diversos fatores. Um deles pode ser devido ao fato de que nos locais onde se realizou a pesquisa, até alguns anos atrás não havia muita oportunidade de educação formal, principalmente entre as pessoas do sexo feminino. Mesmo com baixo nível de escolaridade ou instrução (60,5%), semelhantemente a outros estudos realizados no Brasil, (THIAGO, 2006), os idosos foram capazes de responder e avaliar o que lhes foi solicitado. Aliadas à baixa escolaridade observaram-se desvantagens socioeconômicas. Apesar das limitações deste

estudo no que se refere à generalização dos resultados, outros estudos apontam idosos em condições semelhantes. Em um estudo realizado em Belém (PA), 74,1% dos idosos da amostra tinham condições financeiras semelhantes às realidades deste estudo, (PERES, 2011), e em Goiânia, GO, 71,2% dos idosos tinham como renda mensal dois salários mínimos. (SANTOS; GRIEP, 2013).

Vários estudos já mostram que a cárie e a doença periodontal são os maiores problemas de saúde pública em odontologia, atingindo todas as idades e levando à perda dentária, e dentre os idosos entrevistados 60,5% declararam ter perdido mais de 5 dentes. Infelizmente existe uma grande falta de informações no tocante ao conhecimento sobre saúde bucal, pois a maior parte das pessoas ainda vê a perda dos dentes como algo inerente ao envelhecimento. (MONTEIRO et al., 2013). Ainda, 60,5% dos idosos afirmam comparecer periodicamente no consultório de um profissional cirurgião dentista, o que se apresenta de extrema importância pois a precária condição de saúde bucal muitas vezes não é percebida pelo idoso, pois muitas doenças detectadas pelo cirurgião dentista não apresentam sintomatologia dolorosa e a grande quantidade de dentes extraídos é aceita como uma perda natural do envelhecimento. (ROSENDO et al., 2017). Silva et al. (1999) e Pucca Jr. et al. (2015) encontraram alterações bucais em idosos como a cárie dentária, as doenças periodontais, as abrasões, a presença de lesões, o câncer bucal e a perda de grande número de dentes. Dos problemas bucais existentes no paciente idoso, o edentulismo é um dos mais frequentes.

Quanto à presença das doenças crônicas 58,1% responderam afirmativamente, sendo que 51,2% apresentam a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), fazendo uso de medicamentos de forma contínua para o controle da patologia. A perda da dentição permanente exerce influência sobre a mastigação e, consequentemente, na digestão, bem como na pronúncia e na estética, provocando uma alteração na escolha e preparação da dieta, o que leva o indivíduo a se alimentar mais de alimentos de fácil mastigação, de consistência pastosa e rica em carboidratos. Isso ocasiona um aumento na massa corpórea e, por conseguinte, o surgimento de doenças sistêmicas associadas à obesidade, como hipertensão arterial, cardiopatias, diabetes, depressão e outras. (ROSA, 2008; BRUNETTI, 2000).

A HAS é considerada uma doença e um fator de risco, diretamente relacionada à doença arterial coronariana e Acidente Vascular Encefálico, representando assim um grande desafio para a saúde pública. A detecção, o tratamento e o controle da HAS são fundamentais para a redução dos eventos cardiovasculares. O tratamento farmacológico, juntamente com o

não farmacológico contribuem para estabilizar a Pressão Arterial (PA) nos limites normais. (SILVA et al., 2016).

A maioria dos entrevistados (86%) afirmou utilizar pelo menos 01 medicamento ao dia. Os sujeitos foram estimulados a citar o nome dos medicamentos utilizados. Foram citados 38 medicamentos diferentes, sendo que alguns deles como hidroclorotiazida, losartana e enalapril são comuns a vários pacientes (24, 24 e 18, respectivamente). A Tabela 2 apresenta os medicamentos citados, divididos por suas classes terapêuticas, a quantidade de pacientes que utiliza cada um, e a porcentagem que cada um representa no total de pacientes.

A média de utilização diária de medicamentos por sujeito entrevistado foi de 1,86. A média de medicamentos utilizados por dia ficou abaixo da de outros estudos publicados no Brasil, que citam 2,9 medicamentos por idoso por dia, (MARIN et al., 2008), e mais de 3 medicamentos por dia. (ALMEIDA et al., 1999). Entre os problemas que costumam ocorrer no uso de medicamentos em idosos, podemos citar: escolha inadequada do medicamento, falha ao receber o medicamento, uso inadequado (devido ao esquecimento), superdosagem, efeitos adversos, interações farmacológicas e automedicação descontrolada. Isso torna necessária a presença de um profissional como o farmacêutico que irá abranger a dispensação da terapia medicamentosa, e o fornecimento de informação para tomada de decisões sobre o uso dos medicamentos pelos pacientes. (SILVA et al., 2016).

Ainda com relação ao uso de medicamentos em idosos, destaca-se a prática da polifarmácia, que, somada à presença de várias patologias, alterações fisiológicas e atendimento por diversos médicos, torna os idosos o principal grupo de risco para utilizar medicamentos potencialmente inapropriados (MPI). Orientações adequadas sobre a correta utilização dos medicamentos, dosagens e intervalos, fornecidas aos idosos e seus familiares, são essenciais à manutenção da qualidade de vida do idoso. (RIBAS; OLIVEIRA, 2014).

Uma das características clínicas mais importantes da população idosa reside no fato destes indivíduos apresentarem respostas diferentes a medicamentos daquelas apresentadas por pacientes mais jovens. Isso se deve às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias do envelhecimento, como alterações na absorção e metabolização das drogas. As consequências dessas alterações são mais pronunciadas e mais severas em relação a determinados medicamentos, principalmente os que apresentam tempo de meia-vida mais longo, e faixa terapêutica estreita (medicamentos que a concentração sérica terapêutica é muito próxima à concentração tóxica). (BURCI, 2014).

Quando observada, a Tabela 2 demonstra que os medicamentos mais consumidos são os da classe de diuréticos e antidepressivos (ambos 23,25%), seguidos pelos anti-hipertensivos.

O uso de medicamentos, embora benéfico em muitas situações, merece alguns cuidados especiais. Os medicamentos utilizados para problemas do sistema cardiovascular foram os mais prevalentes, em especial, os hipotensores como o inibidor da ECA e bloqueador do canal de cálcio. Tais fármacos são considerados responsáveis pelas maiores frequências de interações e, conseqüentemente, de possíveis reações adversas a medicamento. (MOSEGUI et al., 1999). Merecem destaque também os diuréticos tiazídicos, cuja indicação deve contar com criteriosa avaliação com a finalidade de evitá-los na presença de alguns sinais e sintomas bastante frequentes entre os idosos. (MIRANDA et al., 2002).

Sobre os diuréticos tiazídicos é importante destacar que em metanálise foram avaliados os efeitos de baixas doses dessa classe de diuréticos na glicemia e calemia, destacou-se que os efeitos adversos dos tiazídicos no metabolismo de glicose em pacientes diabéticos têm sido observados desde a sua introdução na prática clínica. (MUKETE; ROSENDORFF, 2013).

TABELA 2 - MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS PARTICIPANTES DA PESQUISA (n = 129)
(continua)

	N	%
AINES	6	4,65
Diclofenaco sódico	3	2,32
Ibuprofeno	3	2,32
ANSIOLÍTICOS	12	9,30
Alprazolam	3	2,32
Bromazepam	6	4,65
Clonazepam	3	2,32
ANTI-ANGINOSO	3	2,32
Diltiazem	3	2,32
ANTICONVULSIVANTE	3	2,32
Carbamazepina	3	2,32
ANTIDEPRESSIVO	30	23,25
Amitriptilina	9	6,97
Bupropiona	3	2,32
Duloxetina	3	2,32
Escitalopram	3	2,32
Fluoxetina	12	9,30
ANTIDIABÉTICO	6	4,65
Glibenclamida	3	2,32
Metformina	3	2,32

TABELA 2 - MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

	(conclusão)	
	N	%
ANTIHIPERTENSIVO	24	18,60
Anlodipino	9	6,97
Atenolol	6	4,65
Bisoprolol	3	2,32
Propranolol	3	2,32
Timolol	3	2,32
ANTIDISLIPIDÊMICO	24	18,60
Ciprofibrato	3	2,32
Sinvastatina	21	16,27
ANTIPLAQUETÁRIO	9	6,97
Ácido Acetil salicílico	9	6,97
ANTIPSICÓTICO	3	2,32
Risperidona	3	2,32
ANTI-ULCEROSO	6	4,65
Omeprazol	6	4,65
BRONCODILATADOR	3	2,32
Salbutamol	3	2,32
CLIMATÉRIO	3	2,32
Tibolona	3	2,32
DIURÉTICO	30	23,25
Espironolactona	3	2,32
Furosemida	3	2,32
Hidroclorotiazida	24	18,60
ANTI GOTOSO	3	2,32
Alopurinol	3	2,32
HIPOTIREOIDISMO	3	2,32
Levotiroxina	3	2,32
INIBIDOR DA ECA	21	16,27
Captopril	3	2,32
Enalapril	18	13,95
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	24	18,60
Losartana	24	18,60
ANALGÉSICO OPIÓIDE	3	2,32
Codeína	3	2,32
VITAMINA	15	11,62
Omega-3	9	9,67
Vitaminas do complexo B	6	4,65

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de participantes da pesquisa

% - porcentagem dos sujeitos da pesquisa

AINE – Anti Inflamatório Não Esteroidal

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina

Em uma pesquisa envolvendo 40 participantes que faziam uso de tiazidas durante tempo médio de 29 meses ficou evidenciado que a duração prolongada do tratamento está associada com o aumento da glicose em jejum e que o status glicêmico global é agravado quando os diuréticos tiazídicos são combinados com betabloqueadores. (KARNES et al., 2014).

Na década de 90 surgiram instrumentos visando detectar potenciais riscos de iatrogenia medicamentosa em idosos, sendo o de Beers-Fick o mais utilizado deles (GALLAGHER et al., 2007). Beers et al. (1997), estabeleceram critérios, baseados em trabalhos publicados sobre medicamentos e farmacologia do envelhecimento, para definir uma lista de fármacos potencialmente inapropriados a adultos com 65 ou mais anos de idade. Os critérios descritos por Beers e colaboradores são empregados em todo o mundo. (BURCI, 2014). Dentre esses medicamentos existe uma classe, que é classificada por Fick como medicamentos ou classes de medicamentos que deveriam ser evitados em idosos, independentemente do diagnóstico ou da condição clínica, devido ao alto risco de efeitos colaterais e pela existência de outros fármacos mais seguros. Dentre esses medicamentos encontram-se muitos dos que foram citados pelos pacientes idosos participantes do estudo, principalmente medicamentos de ação central como fluoxetina, amitriptilina e lorazepam.

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) como a amitriptilina são usados há mais de 30 anos. Esses medicamentos são capazes de produzir alterações na condução cardíaca, na contratilidade, na frequência, no ritmo e na pressão arterial ortostática. O efeito adverso mais frequente é a hipotensão postural, que aparece em 25% a 50% dos pacientes, e que pode precipitar em IAM (Infarto Agudo do Miocárdio) e em AVE (Acidente Vascular Encefálico). A hipotensão postural é mais pronunciada nos pacientes com distúrbios de condução (especialmente bloqueio do ramo direito), e nos pacientes com insuficiência cardíaca. (SHELLINE et al., 1997).

Com relação aos antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRS), em estudo realizado em idosos cardiopatas com depressão e em uso da fluoxetina demonstrou uma diminuição da frequência cardíaca de 6%, um aumento da pressão sistólica supina de 2% e um aumento de 7% na fração de ejeção. Ainda se ressalta que os ISRSs são potentes inibidores da isoenzima hepática P 450-2D6 e isso pode acarretar em alterações no clearance das drogas metabolizadas por essa enzima. Paroxetina é o mais potente inibidor, seguido pela fluoxetina, sertralina, citaprolam e fluvoxamina. (GURY e COUSIN, 1999).

O número de prescrições de fluoxetina cresce a cada ano para essa população, mesmo entre idosos longevos. (LOYOLA FILHO et al., 2014). Além disso, a maior prevalência de

uso acontece entre idosos com características comuns àqueles que apresentam abuso de benzodiazepínicos (lorazepam), isto é, mulheres que relatam queixas de ansiedade, solitárias, sem suporte familiar ou social. Como já verificado para os benzodiazepínicos, a pressão da indústria farmacêutica associada ao baixo custo dos medicamentos, ao reforço positivo conferido por usuários crônicos, à má indicação e à falta de preparação acadêmica dos profissionais que realizam a interface com o paciente fortalecem o excesso de prescrições e dispensação. (MADHUSOODANAN; BOGUNOVIC, 2004; WAGNER, 2015).

Nesse contexto, não apenas os médicos devem ser responsabilizados pelo aumento de prevalência do consumo de medicamentos antidepressivos. Farmacêuticos têm papel essencial na interface com essa parcela da população, pois são os responsáveis pela dispensação desses fármacos. A polifarmácia é complexa e envolve toda a cadeia do medicamento: produção, regulação, sistemas de saúde e dispensação. (CARVALHO et al., 2012). Nesse último quesito, a maior parte dos farmacêuticos brasileiros que atuam como responsáveis técnicos em drogarias ou na atenção primária não entende seu papel como profissionais de saúde. À exceção daqueles especialistas em farmácia clínica e atuantes em geriatria, a atenção farmacêutica para pacientes idosos é precária. (WAGNER, 2015).

Quando questionados sobre o uso de plantas medicinais, os sujeitos da pesquisa foram estimulados a citar as plantas que utilizavam, a parte utilizada, o modo de preparo e o motivo pelo qual utilizavam cada planta. Os resultados estão apresentados na Tabela 4.

Dentre os idosos entrevistados, 53,5% relatam utilizar plantas medicinais para diferentes fins. Os dados obtidos demonstram que o conhecimento etnofarmacológico persiste mesmo em uma área urbana, embora o uso não seja tão presente como observado em populações rurais. (BOLSON et al., 2015). Além disso, vale a pena notar que a eficácia terapêutica de algumas espécies pode ainda ser explorada sob a forma de alimentos funcionais, tais como a raiz de bardana (tradicionalmente usada na culinária japonesa), folhas de ora-pro-nobis e a maçã. (TAKEIT et al., 2009).

Durante o presente estudo ficou claro que o conhecimento sobre o uso de espécies de plantas medicinais geralmente é acumulado pela observação e experiências, sendo transferido para a próxima geração. Dentre as plantas citadas pelos idosos participantes, apenas a *Ilex paraguariensis*, *Baccharis trimera*, *ora-pro-nobis* e *Passiflora edulis* são nativas da região (BLUM, 2008), e as plantas restantes são consideradas invasoras.

TABELA 3 - PLANTAS MEDICINAIS CITADAS PELOS PARTICIPANTES DA PESQUISA, PARTE UTILIZADA, MODO DE PREPARO E USO MEDICINAL DE CADA UMA

(continua)				
Família/Nome científico	Nome comum	Parte utilizada	Uso medicinal	Modo de preparo
Apiaceae				
<i>Pimpinella anisum L.</i>	Erva-doce	Flor	Calmante (sedativo, tensão nervosa, estresse)	Infusão
Aquifoliaceae				
<i>Ilex paraguariensis A.St.-Hil.</i>	Erva-mate (chimarrão)	Folha	Estimulante (tônico)	Infusão
Asteraceae				
<i>Arctium lappa L.</i>	Bardana	Raiz/Folha	Problemas estomacais (dor de estômago, indigestão, gastrite)	Infusão
<i>Artemisia absinthium L.</i>	Losna	Flor/ folha	Cólicas intestinais	Infusão
<i>Baccharis trimera</i> Less DC	Carqueja	Folhas	Problemas estomacais (Digestivo)	Infusão
<i>Matricaria chamomilla L.</i>	Camomila	Flor	Calmante (sedativo, tensão nervosa, estresse)	Infusão
<i>Taraxacum officinale</i> Weber ex F.H. Wigg.	Dente de leão	Raiz/ Folha	Problemas urinários (diurético)	Infusão
Cactaceae				
<i>Pereskia aculeata</i> Miller	Ora-pro-nóbis	Folha	Câncer	Salada
Fabaceae				
<i>Mimosa pudica</i>	Mimosa	Folha	Calmante (sedativo, tensão nervosa, estresse)	Infusão
Lamiaceae				
<i>Melissa officinalis L.</i>	Erva cidreira	Folha	Calmante (sedativo, tensão nervosa, estresse)	Infusão
<i>Mentha spicata</i>	Hortelã	Folha	Analgesico	Infusão
<i>Origanum majorana L.</i>	Manjerona	Folha	Problemas estomacais (indigestão)	Infusão
<i>Plectranthus barbatus</i>	Boldo	Folha	Problemas estomacais (indigestão)	Infusão
<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	Alecrim	Flor/ Folha	Estimulante (Tônico)	Maceração
<i>Salvia officinalis L.</i>	Salvia	Folha	Inflamação	Infusão
Liliaceae				
<i>Allium sativum L.</i>	Alho	Bulbo	Colesterol	Infusão
Malvaceae				
<i>Hibiscus rosa-sinensis L.</i>	Hibisco	Flor	Problemas urinários (diurético)	Infusão
<i>Malva sylvestris L.</i>	Malva	Folha	Inflamação	Infusão
Moraceae				
<i>Morus nigra</i>	Amora	Folhas	Inflamação	Infusão
Passifloraceae				
<i>Passiflora edulis</i>	Maracujá	Frutos	Calmante (sedativo, tensão nervosa, estresse)	Decocção
Poaceae				
<i>Cymbopogon citratus</i>	Capim limão	Folhas	Calmante (sedativo, tensão nervosa, estresse)	Infusão

TABELA 3 - PLANTAS MEDICINAIS CITADAS PELOS PARTICIPANTES DA PESQUISA, PARTE UTILIZADA, MODO DE PREPARO E USO MEDICINAL DE CADA UMA

Família/Nome científico	Nome comum	Parte utilizada	Uso medicinal	(conclusão)
				Modo de preparo
Rosaceae <i>Malus domestica Borkh</i>	Maçã	Frutos	Perda de peso	In natura
Xanthorrhoeaceae <i>Aloe arborescens</i>	Babosa	Folhas	Cicatrizante	In natura
Zingiberaceae <i>Zingiber officinale</i>	Gengibre	Raiz	Colesterol	Infusão

FONTE: A autora (2018)

Embora nem todas as plantas sejam nativas da região de Curitiba, e muitas até mesmo do Brasil, o conhecimento e aplicabilidade das mesmas foram provavelmente transmitidas por imigrantes. A consolidação dos conhecimentos farmacológico em Curitiba e Região Metropolitana pode ter sido favorecido pelo fato de a cidade ter cuidado com o verde, com o índice de cobertura vegetal por habitante de 49,08 m². (IPPUC 2004). No Brasil, a partir dos anos 80, várias ações e programas de fitoterapia foram implementadas na rede pública de saúde, especialmente desde a publicação da Resolução Ciplan (1988), que regula, entre outros, a prática da medicina herbal no serviço público, bem como procedimentos e rotinas relacionadas a esta prática nas unidades médicas. Em 2008, as ações e serviços de fitoterapia, o modo de Práticas Integrativas e Complementares mais expressiva no Sistema Unitário de Saúde, foram oferecidas em 350 municípios, distribuídos em todas as regiões do país. A inserção da fitoterapia no SUS, teve sua visibilidade alcançada com a implementação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, através do Decreto n. 5813, a 22 de junho de 2006, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, que ganharam mais importância com a publicação do Decreto MS/GM nº. 886, de 20 de abril de 2010 e que estabeleceu a Farmácia Viva no SUS. (BRASIL 2010).

A presença do estresse nas atividades de vida, e principalmente na vida urbana contribui para que mesmo uma pessoa idosa apresente níveis elevados de ansiedade, e nas grandes cidades pode contribuir para o uso de plantas com efeito calmante. O uso de medicamentos pela população idosa é consideravelmente maior, e o uso racional de plantas pode contribuir para a saúde geral dos idosos, de modo que o uso de produtos à base de plantas medicinais é uma alternativa para reduzir os custos, evitando o uso irracional de medicamentos sintéticos e, quando devidamente prescritos, solucionar problemas de cuidados primários. (OLIVEIRA et al., 2012). No entanto, o uso de plantas medicinais e/ou remédios à

base de plantas não está livre de complicações, para isso os estudos envolvidos no mapeamento da cultura popular regional, podem favorecer a escolha de espécies medicinais para ser selecionadas para estudos mais aprofundados.

A Tabela 4 apresenta a quantidade de citações de cada planta, sendo a camomila a mais citada pelos participantes entrevistados (25,58%), seguida pelo capim limão e erva cidreira (ambos com 23,25%).

TABELA 4 - NÚMERO DE VEZES EM QUE CADA PLANTA MEDICINAL FOI CITADA PELOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

	N	%
Alecrim	15	11,62
Alho	3	2,32
Babosa	6	4,65
Bardana	3	2,32
Boldo	6	4,65
Camomila	33	25,58
Capim limão	30	23,25
Carqueja	3	2,32
Dente de leão	3	2,32
Erva cidreira	30	23,25
Erva doce	21	16,27
Erva mate	3	2,32
Gengibre	3	2,32
Hibisco	3	2,32
Hortelã	15	11,62
Losna	3	2,32
Maçã	3	2,32
Malva	3	2,32
Manjerona	6	4,65
Maracujá	3	2,32
Ora-pro-nóbis	3	2,32
Salvia	9	6,97

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de vezes que a planta foi citada
% - porcentagem de citação da planta

A camomila (*Matricaria chamomilla*) está listada no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2011), na RDC 10/10 (BRASIL, 2010) e no Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2016). Seu principal, principal componente é o óleo essencial, rico em α bisabolol, que apresenta ações comprovadas em transtornos de ansiedade (TABARI e TEHRANI, 2017), e ações anti-inflamatórias reconhecidas pela Farmacopeia Brasileira. (BRASIL, 2011). Além disso o uso do chá de camomila reduziu a xerostomia em idosos conforme apresentado por Orellana (2015). A camomila pode potencialmente apresentar riscos à saúde quando utilizada concomitantemente com

anticoagulantes orais, tipo varfarina, pois apresenta importante inibição da CIP1A2. (SEGAL, 2006).

Outra planta bastante citada e utilizada comumente pelos idosos é a erva cidreira (*Melissa officinalis*) que está listada no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2011) e na RDC 10/10. (BRASIL, 2010). Seu principal ativo é o óleo essencial, rico em geranial, neral e citronelal, citral, glicosídeo de eugenila (TAGASHIRA, 1998), sendo reconhecido pela farmacopeia brasileira como antiespasmódico, ansiolítico e sedativo leve. (BRASIL, 2011). Deve ser evitado o seu uso de forma concomitante com fármacos que atuam como depressores do sistema nervoso central (SNC), pois a ação depressora pode ser potencializada. O extrato de *M. officinalis* também atua produzindo uma inibição significativa da ligação do hormônio tireoidiano com seu receptor (SANTINI, 2003). Dessa forma, pacientes hipotireoideos ou em uso de medicação contendo hormônios tireoidianos devem evitar a utilização concomitante.

Ainda dentre as plantas mais utilizadas, pode-se destacar o capim limão (*Cymbopogon citratus*) que também está presente na Farmacopeia Brasileira e na RDC 10/10. (BRASIL, 2011; BRASIL, 2010). É constituído principalmente por óleo essencial contendo citral e mirceno (GRUENWALD, 2000), com ação antiespasmódica, ansiolítica e analgésica (LORENZI, 2008), podendo inclusive potencializar a ação de fármacos com ação sedativa.

4.1.2 Instrumentos de qualidade de vida

4.1.2.1 Inventário de Xerostomia (IX)

Após a aplicação do questionário sócio econômico em forma de questionário aos participantes da pesquisa, os mesmos foram questionados se apresentavam ou não alguma queixa de xerostomia, e foram convidados a responder o instrumento denominado de Inventário de Xerostomia, pois por se tratar de uma população idosa e polimedicada o nosso objetivo era verificar a prevalência da xerostomia e o seu impacto na qualidade de vida da população estudada.

O inventário de xerostomia é composto por 11 questões, que procuram identificar as respostas dos participantes quando aos sintomas de boca seca. As respostas variavam de nunca a sempre. A maioria das respostas dos participantes foi nunca, destacando-se a primeira questão, sobre a necessidade de beber líquidos para ajudar a engolir os alimentos (79,1%). Dentre as respostas sempre, a que merece um destaque foi o seu aparecimento em 37,2% e

34,9% quando questionados sobre sentir os lábios e a pele seca, respectivamente, As respostas e porcentagens de cada pergunta estão descritas na Tabela 5.

TABELA 5 - RESPOSTAS DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA AO INVENTÁRIO DE XEROSTOMIA (IX) (N = 129)

	Nunca N (%)	Ocasionalmente N (%)	Frequentemente N (%)	Sempre N (%)
1. Bebo líquidos para ajudar a engolir os alimentos	102 (79,1)	15 (11,6)	3 (2,3)	9 (7,0)
2. Minha boca fica seca quando faço uma refeição	96 (74,4)	3 (2,3)	12 (9,3)	18 (14)
3. Levanto à noite para beber água	63 (48,8)	18 (14)	18 (14)	30 (23,3)
4. Tenho dificuldade de comer alimentos secos	96 (74,4)	15 (11,6)	6 (4,7)	12 (9,3)
5. Chupo balas ou pastilhas para aliviar a boca seca	66 (51,2)	33 (25,6)	3 (2,3)	27 (20,9)
6. Sente a boca seca	96 (74,4)	3 (2,3)	12 (9,3)	18 (14)
7. Tenho dificuldade de engolir certos alimentos	96 (74,4)	15 (11,6)	6 (4,7)	12 (9,3)
8. Sinto a pele do meu rosto seca	69 (53,25)	12 (9,3)	3 (2,3)	45 (34,9)
9. Sinto meus lábios secos	52 (40,3)	20 (15,5)	9 (7,0)	48 (37,2)
10. Sinto meus olhos secos	96 (74,4)	18 (14,0)	6 (4,7)	9 (7,0)
11. Sinto secura dentro do meu nariz	93 (72,1)	15 (11,6)	6 (4,7)	15 (11,6)

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de sujeitos que respondeu à opção no instrumento

% - porcentagem dos sujeitos que respondeu à opção no instrumento

Levando-se em consideração o escore médio total do questionário IX, observou-se que os pacientes apresentaram uma média de escore no valor de 18, com um desvio padrão de 6, o que nos mostra que não há uma queixa acentuada da maioria dos participantes da pesquisa, pois nenhum dos participantes da pesquisa alcançou o escore máximo (44). O escore mais alto obtido foi o de valor 36, alcançado por 03 dos sujeitos da pesquisa (2,3%).

Foi verificado nos resultados apresentados que prevalece a resposta “**nunca**” quando os dados são tratados como um todo. Contudo, realizando a análise estatística, por meio do cruzamento de dados pode se observar em 5 questões, alterações no padrão de resposta

quando os dados são analisados separadamente, por sexo, idade, perda de dentes, presença de doença crônica e uso de medicamentos (Tabela 6).

TABELA 6 - DIFERENÇAS ENTRE AS RESPOSTAS NO IX QUANDO UTILIZADO O CROSSTABS. QUANTIDADE DE RESPOSTAS SEMPRE (N = 129)

<i>Questão do XI</i>	<i>Sexo (%)</i>	<i>Idade (%)</i>	<i>Perda de dentes (%)</i>	<i>Doença crônica (%)</i>	<i>Uso de medicamentos (%)</i>
3 - Levanto à noite para beber água	Feminino	60 – 70	Perdeu <5	Não	Não
	22,6	18,9	5,8	16,6	16,6
	Masculino	70 – 80	Perdeu >5	Sim	Sim
	25	40	34	28	28
	p [0,512]	>80 100	p [0,000]	p [0,002]	p [0,854]
		p [0,000]			
5 - Chupo balas ou pastilhas para aliviar a boca seca	Feminino	60 – 70	Perdeu <5	Não	Não
	22,6	21,6	23,5	27,7	0
	Masculino	70 – 80	Perdeu >5	Sim	Sim
	16,6	20	19,2	16	24,3
	p [0,280]	p [0,789]	p [0,932]	p [0,052]	p [0,707]
8 - Sinto a pele do meu rosto seca	Feminino	60 – 70	Perdeu <5	Não	Não
	45,1	35,1	35	27	33,3
	Masculino	70 – 80	Perdeu >5	Sim	Sim
	8,3	40	35	40	35,1
	p [0,000]	p [0,308]	p [0,746]	p [0,368]	p [0,949]
9 - Sinto meus lábios secos	Feminino	60 – 70	Perdeu <5	Não	Não
	48,4	37,8	41,1	22,2	33,3
	Masculino	70 – 80	Perdeu >5	Sim	Sim
	8,3	40	34,6	48	37,8
	p [0,000]	p [0,331]	p [0,501]	p [0,007]	p [0,408]

FONTE: A autora (2018)

Dentre essas questões, pode-se destacar a diferença obtida quando se comparam os grupos de pacientes que perderam mais ou menos de 5 dentes, e a necessidade de levantar durante a noite para beber água (34% e 5,8%, respectivamente). Quando questionados sobre a pele do rosto seca ou os lábios secos, as mulheres apresentaram notável porcentagem de resposta positiva (sempre) (45,1 e 48,4 % respectivamente). Segundo Tanasiewickz et al (2016) os sintomas da xerostomia, e/ou da secura em geral da pele de mucosas é mais comum em mulheres, principalmente no período ou após o período da menopausa, causado pela diminuição nos níveis de estrogênio. O estrogênio é um hormônio produzido pelos ovários, durante a primeira fase do ciclo menstrual, a diminuição nos seus níveis em mulheres na pós-menopausa associa-se com o desenvolvimento de doenças crônicas, tais como osteoporose e doenças cardiovasculares. (IGNACIO et al., 2009). Além disso, existe a hipótese da relação

do estrogênio com a presença da Síndrome de Ardência Bucal em mulheres, haja visto que as mesmas são afetadas 7 vezes mais do que homens. (MONTEIRO et al., 2011).

4.1.2.2 *Oral Health Impact Profile (OHIP 14)*

Após a resposta ao IX, procedeu-se a investigação da qualidade de vida dos participantes, relacionada à sua saúde bucal. Por meio de entrevista, foram relatados os problemas bucais ou relacionado à saúde bucal (ocorridos nos últimos seis meses) segundo a auto percepção referida, sendo classificados quanto à frequência de aparecimento. As perguntas, conforme apresentadas na Tabela 7 comportam as respostas “nunca”, “raramente”, “às vezes”, “repetidamente” e “sempre”, recomendando-se que lhes sejam atribuídos os pesos 0, 1, 2, 3 e 4, respectivamente. O OHIP 14 foi aplicado aos participantes da pesquisa juntamente com os outros instrumentos já citados. O OHIP é um dos instrumentos que mensura a percepção das pessoas do impacto negativo decorrente de afecções bucais no seu bem-estar. As informações do OHIP visam complementar os indicadores tradicionais de epidemiologia bucal e, desse modo, fornecer um perfil muito mais amplo do impacto da doença nas populações. (COSTA et al., 2005).

Destacamos a questão 3 do OHIP-14 que pergunta sobre fortes dores na região bucal do participante, e 83,7% relataram nunca haver sentido dor, ainda quando questionados sobre o incômodo ao comer algum tipo de alimento específico 69,8% negaram essa queixa. Contudo, quando foi citado, ou realizada a pergunta sobre questões envolvendo a sua satisfação psicológica, ou o seu desempenho na vida cotidiana as respostas apresentam uma divisão entre os extremos do questionário (nunca e sempre). Nas questões 5, 6, 10 e 11 nas quais o participante é questionado sobre se sentir pouco à vontade, estressado, com vergonha e irritado, as respostas sempre assumem valores consideráveis (37,2%, 32,6%, 39,5% e 34,9%, respectivamente).

Problemas de pronúncia (pergunta 1), de paladar (pergunta 2), de dor (pergunta 3), de desconforto na alimentação (pergunta 4), de desconforto com a condição bucal (pergunta 5), de tensão nervosa (pergunta 6), de alimentação prejudicada (pergunta 7), de interrupção de refeições (pergunta 8), de dificuldade de relaxamento (pergunta 9), de vergonha (pergunta 10), de irritação com outras pessoas (pergunta 11), de dificuldade de fazer tarefas diárias (pergunta 12), de vida insatisfatória (pergunta 13) e de incapacidade funcional (pergunta 14) foram agrupadas, duas a duas, em domínios do índice OHIP-14 (Quadro 5).

TABELA 7 - FREQUENCIA DE OCORRÊNCIA DOS ITENS QUE COMPÕEM O ÍNDICE OHIP-14 (N = 129)

	Nunca N (%)	Raramente N (%)	Às vezes N (%)	Repetidamente N (%)	Sempre N (%)
1. Você teve problemas para falar alguma palavra?	75 (58,1)	6 (4,7)	12 (9,3)	15 (11,6)	21 (16,3)
2. Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?	93 (72,1)	3 (2,3)	9 (7,0)	12 (9,3)	12 (9,3)
3. Você sentiu fortes dores em sua boca?	108 (83,7)	9 (7,0)	3 (2,3)	6 (4,7)	3 (2,3)
4. Você tem se sentido incomodado ao comer algum alimento?	90 (69,8)	3 (2,3)	18 (14,0)	9 (7,0)	9 (7,0)
5. Você tem ficado pouco à vontade?	54 (41,9)	3 (2,3)	12 (9,3)	12 (9,3)	48 (37,2)
6. Você se sentiu estressado?	42 (32,6)	12 (9,3)	30 (23,3)	3 (2,3)	42 (32,6)
7. Sua alimentação tem sido prejudicada?	87 (67,4)	12 (9,3)	9 (7,0)	9 (7,0)	12 (9,3)
8. Você teve que parar suas refeições?	99 (76,7)	12 (9,3)	9 (7,0)	5(3,9)	4 (3,1)
9. Você tem encontrado dificuldade em relaxar?	63 (48,8)	15 (11,6)	12 (9,3)	15 (11,6)	24 (18,6)
10. Você já se sentiu um pouco envergonhado?	51 (39,5)	9 (7,0)	9 (7,0)	9 (7,0)	51 (39,5)
11. Você tem estado irritado com outras pessoas?	57 (44,2)	12 (9,3)	9 (7,0)	6 (4,7)	45 (34,9)
12. Você teve dificuldade em realizar suas atividades diárias?	90 (69,8)	18 (14,0)	9 (7,0)	3 (2,3)	9 (7,0)
13. Você já sentiu que a vida em geral ficou pior?	81 (62,8)	3 (2,3)	15 (11,6)	6 (4,7)	24 (18,6)
14. Você tem estado sem poder fazer suas atividades diárias?	105 (81,4)	9 (7,0)	0	6 (4,7)	9 (7,0)

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de sujeitos que respondeu à opção no instrumento
 % - porcentagem dos sujeitos que respondeu à opção no instrumento

A partir dos dados constantes da Tabela 8, foi calculada a média para o índice OHIP-14 que ficou em 15,78, podendo ser classificado como baixo o impacto da saúde bucal na qualidade de vida dos entrevistados. Considerando-se todas as questões que compõem o índice OHIP-14, observa-se que foi verificada boa consistência interna (α -Cronbach = 0,75).

QUADRO 5 - DOMÍNIOS DO ÍNDICE OHIP SEGUNDO PROBLEMAS APRESENTADOS

Domínio	Perguntas
Limitação Funcional	1 – 2
Dor física	3 – 4
Desconforto psicológico	5 – 6
Incapacidade física	7 – 8
Incapacidade psicológica	9 – 10
Incapacidade social	11 – 12
Desvantagem social	13 – 14

FONTE: Adaptado de Costa et al. (2005)

O formato original do Oral Health Impact Profile (OHIP), composto por 49 questões, já foi validado em várias pesquisas, que confirmaram suas boas propriedades psicométricas e sua eficiência. O questionário OHIP-14, denominação conferida à sua forma simplificada, demonstra propriedades similares às do formato original e, sendo mais sucinto, requer menos tempo para aplicação, o que favorece sua utilização, inclusive, em serviços de saúde, em processos de avaliação de saúde bucal e qualidade de vida. (SLADE, 1997). Também no formato reduzido, esse instrumento foi considerado válido para aplicação em pesquisas relacionadas à qualidade de vida e à saúde bucal da população (WONG et al., 2002). O OHIP-14 foi testado e validado para uso em função da cultura e da língua locais, mediante uma pesquisa realizada com puérperas, em que se verificou o impacto negativo da dor de dentes na qualidade de vida dessas mulheres. (OLIVEIRA; NADANOVSKY, 2005). O questionário constitui-se de catorze perguntas, duas para cada uma das sete dimensões do instrumento: limitação funcional, dor, desconforto psicológico, inabilidade física, inabilidade psicológica, inabilidade social e incapacidade. Todas as perguntas do questionário OHIP-14 procuram relacionar a condição bucal ou das próteses em uso aos temas de cada uma. A dimensão limitação funcional inclui perguntas sobre dificuldade para falar e piora no sabor dos alimentos; na dimensão dor, pergunta-se sobre a sensação de dor e incômodo para comer; na dimensão desconforto psicológico, as perguntas se referem à preocupação e estresse pela condição bucal. O prejuízo na alimentação e a necessidade de ter de parar de se alimentar são

os quesitos da dimensão inabilidade física, enquanto que na inabilidade psicológica as perguntas referem-se à dificuldade para relaxar e ao sentimento de vergonha em função da condição bucal. A dimensão inabilidade social inclui perguntas sobre irritação com terceiros e dificuldade de realizar atividades da rotina diária por causa da condição bucal; e as perguntas que compõem a dimensão incapacidade buscam saber se há a percepção de que a vida tenha piorado e se a pessoa se sentiu totalmente incapaz de desenvolver suas atividades rotineiras. (SLADE, 1997).

O questionário OHIP-14 é utilizado para indicar os aspectos da qualidade de vida mais afetados pelo estado de saúde bucal e é um forte aliado no estabelecimento de melhores abordagens para atendimento integral ao paciente. Esse instrumento permite indicar as dimensões da qualidade de vida afetadas pela condição de saúde bucal. Os aspectos levantados nas questões aplicadas seguem o modelo conceitual proposto por Locker (1988), que aborda as condições físicas, em que estão incluídos fatores relacionados à locomoção e movimentação, à dor, à alimentação, ao autocuidado e ao descanso; as condições psicológicas, que englobam o comportamento emocional, o grau de preocupação e a comunicação; e as condições de interação social, em que se observam fatores relacionados ao trabalho, à interação social, à rotina diária e ao entretenimento. Tal abrangência de abordagem é importante e adequada, considerando-se que é perfeitamente possível uma doença produzir impacto em uma ou mais dimensões da vida das pessoas, ou eventualmente, em todas elas. (LOCKER, 1988). A saliva tem grande importância na retenção das próteses dentárias e no conforto do paciente ao usá-las. A diminuição de fluxo salivar, com consequente falta de lubrificação entre a mucosa e a base da prótese, diminui a retenção da prótese e dos fatores imunológicos presentes na saliva, além de diminuir a qualidade de uso de prótese removível podendo levar a lesões na mucosa de suporte. (TURNER et al., 2008). Assim, a diminuição da produção salivar ou a percepção/sensação de boca seca diminui significativamente a qualidade de vida dos pacientes. (HAN et al., 2015). Para uma boa retenção da prótese removível, as propriedades de adesão, coesão e tensão superficial são necessárias e conseguidas por meio da capacidade de umedecimento salivar. (TURNER et al., 2008). Esses fatores podem explicar a incidência maior de participantes que necessitam levantar durante a noite para beber água, ou para umedecer a boca.

4.1.2.3 *Geriatrics Oral Health Assessment* (GOHAI)

Na sequência, para os mesmos participantes foi aplicado o *Geriatric Oral Health Assessment* (GOHAI), que é um instrumento de avaliação quanto à saúde bucal do

participante idoso. Esse instrumento, após aplicado ao paciente, permite avaliar a percepção ou auto percepção de saúde bucal que o paciente geriátrico apresenta, podendo a sua pontuação variar entre 12 e 36, sendo o 12 o indicativo de uma baixa percepção de saúde bucal, e 36 uma percepção elevada da mesma. Os resultados obtidos encontram-se expostos na Tabela 8.

TABELA 8 - RESULTADO DA AUTOPERCEPÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA QUANDO APLICADO O TESTE GOHAI (N = 129)

	Sempre N (%)	Às vezes N (%)	Nunca N (%)
1. Limita o tipo ou a quantidade de alimentos que come devido à problemas com seus dentes ou próteses?	21 (16,3)	15 (11,6)	93 (72,1)
2. Tem problemas para morder ou mastigar alimentos como carne sólida ou maçã?	48 (37,2)	24 (18,6)	57 (44,2)
3. Engole os alimentos confortavelmente?	90 (69,8)	12 (9,3)	27 (20,9)
4. Seus dentes ou próteses o impedem de falar da maneira que gostaria?	21 (16,3)	42 (32,6)	66 (51,2)
5. É capaz de comer qualquer coisa sem sentir desconforto?	78 (60,5)	30 (23,3)	21 (16,3)
6. Limita seus contatos com outras pessoas devido à problemas com seus dentes ou próteses?	3 (2,3)	27 (20,9)	99 (76,7)
7. Sente-se feliz com o aspecto de seus dentes ou próteses?	36 (27,9)	12 (9,3)	100 (76,7)
8. Usou ou usa medicamentos para aliviar dor ou desconforto por problemas na sua boca?	12 (9,3)	18 (14,0)	99 (76,7)
9. Precisa tomar cuidados com seus dentes, gengivas ou próteses?	54 (41,9)	51 (39,5)	24 (18,6)
10. Sentiu-se nervoso ao tomar consciência de problemas com seus dentes, gengivas ou próteses?	66 (51,2)	12 (9,3)	51 (39,5)
11. Sentiu desconforto ao alimentar-se em frente a outras pessoas devido à problemas com seus dentes ou próteses?	33 (25,6)	18 (14)	78 (60,5)
12. Teve sensibilidade nos dentes ou gengivas ao contato com calor, frio ou doces?	45 (34,9)	30 (23,3)	54 (41,9)

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de sujeitos que respondeu à opção no instrumento

% - porcentagem dos sujeitos que respondeu à opção no instrumento

No teste de auto percepção (indicador GOHAI), foram avaliadas as funções físicas (alimentação, fala e deglutição), psicológicas (cuidados com a própria saúde bucal, insatisfação com a aparência, autoconsciência e evitar o contato social), e de dor ou desconforto que essas próteses exercem nos pacientes usuários. Por meio de estatística, quando são divididos os participantes entre os que perderam **mais que 5 dentes** e utilizam prótese, e os que perderam **menos de 5 dentes** e utilizam prótese, os resultados das questões 2 e 9 do GOHAI se invertem, conforme Tabela 9.

TABELA 9 - COMPARAÇÕES ENTRE AS RESPOSTAS DO GOHAI

		N (%)			Total
		Sempre	Às vezes	Nunca	
Questão 2	Perdeu < 5 dentes	15 (29,4)	6 (11,76)	30 (58,82)	51
	Perdeu > 5 dentes	33 (42,3)	18 (23,07)	27 (34,61)	78
					p [0,022]
Questão 9	Perdeu < 5 dentes	27 (52,94)	24 (47,05)	0 (0)	51
	Perdeu > 5 dentes	27 (34,61)	27 (34,61)	24 (30,76)	78
					p [0,000]

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de sujeitos que respondeu à opção no instrumento

% - porcentagem dos sujeitos que respondeu à opção no instrumento

Sendo as respostas **sempre** no caso de problemas para morder ou mastigar alimentos sólidos de 42,3% entre os que utilizam prótese dentária, e perderam mais de 5 dentes, contra 58,82% de respostas **nunca** entre os que perderam menos de 5 dentes. Já a questão 9 evidencia o cuidado que os participantes que apresentam uma perda de menos de 5 dentes relatam ter com os mesmos ou com as suas próteses. A pontuação geral da classificação do GOHAI desenvolvida por Dolan (1997) é a seguinte: alta percepção (34 – 36 pontos), moderada percepção (30 – 33 pontos), e baixa percepção (<30 pontos).

Quanto analisada a pontuação total do GOHAI, o resultado variou entre 17 e 36, e a pontuação mais alcançada foi de 27 pontos (18,6%) (Tabela 10), a partir da qual pode-se observar que os participantes entrevistados apresentam baixa percepção de sua saúde bucal. Ainda, quando analisadas individualmente as questões, e comparadas de modo a cruzar os dados estatisticamente, observamos que a questão 4 (Seus dentes ou próteses o impedem de falar da maneira de gostaria?) apresenta diferenças significativas quando considerados homens e mulheres (50% **às vezes**, e 55% **nunca**, respectivamente), e quanto considerada a idade (60 – 70 54% **sempre**, 70 – 80 20% **sempre**), mas não apresentou diferença quando considerados indivíduos com ou sem prótese dentária (com perda maior ou menor que 5

dentes), como era de se esperar. Na questão 7 (Sente-se feliz com o aspecto de seus dentes ou próteses) a maioria respondeu não estar satisfeito, mas como comentário adicional reportaram não ter mais jeito.

TABELA 10– PONTUAÇÕES ALCANÇADAS NAS RESPOSTAS DO GOHAI (N = 129)

	N	%
Baixa percepção	93	72,09
Moderada percepção	24	18,60
Alta percepção	12	9,30

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de sujeitos que respondeu à opção no instrumento

% - porcentagem dos sujeitos que respondeu à opção no instrumento

4.1.2.4. Oral Impact Daily Performance (OIDP)

O próximo questionário aplicado foi o Oral Impact Daily Performance, índice OIDP (ADULYANON et al., 1996), índice que já foi validado e utilizado em uma população brasileira. (GOES, 2001; CORTES, 2002).

TABELA 11 - PREVALÊNCIA, FREQUÊNCIA E SEVERIDADE DOS IMPACTOS BUCAIS NOS DESEMPENHOS DIÁRIOS - OIDP (N = 129)

Desempenhos Diários	Pessoas afetadas		Frequência		Severidade	
	N	%	Mediana	Moda	Mediana	Moda
Desempenho físico						
1. Comer e apreciar a comida	86	66,66	5	5	3	5
2. Falar e pronunciar com clareza	57	44,18	5	5	4	5
3. Higienizar os dentes	90	69,76	5	5	3	5
Desempenho psicológico						
4. Dormir e relaxar	79	61,24	5	5	4	5
5. Sorrir, dar risadas e mostrar os dentes sem ficar envergonhado	66	51,16	4	5	4	5
6. Manter um estado emocional equilibrado sem ficar irritado	39	30,23	3	5	4	5
Desempenho social						
7. Desempenhar o trabalho principal ou o papel social	93	72,09	5	5	4	5
8. Gostar de ter contato com as pessoas	69	53,48	5	5	4	5

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de sujeitos que respondeu à opção no instrumento

% - porcentagem dos sujeitos que respondeu à opção no instrumento

Durante a aplicação desse instrumento os participantes foram questionados se "nos últimos seis meses algum problema com a sua saúde bucal causou dificuldades ou prejuízos para comer e apreciar a comida, falar e pronunciar com clareza, higienizar os dentes, dormir e relaxar, sorrir, dar risadas e mostrar os dentes sem ficar envergonhado, manter um estado emocional equilibrado sem ficar irritado, desempenhar o trabalho principal ou o papel social, e/ou gostar de ter contato com as pessoas". As respostas possíveis foram **sim** e **não**.

Os desempenhos afetados foram classificados de acordo com a frequência de impacto por meio do padrão de ocorrência: 0 – nunca; 1 – menos de uma vez ao mês, ou intervalo de até cinco dias no total; 2 – uma ou duas vezes ao mês, ou intervalo de até 15 dias no total; 3 – uma ou duas vezes por semana, ou intervalo de até trinta dias no total; 4 – três ou quatro vezes por semana, ou intervalo de até três meses no total; 5 – todo dia ou quase todo dia, ou intervalo de mais de três meses no total. Os desempenhos afetados também foram classificados de acordo com o grau de severidade atribuído pelo indivíduo: 0 – nenhuma gravidade; 1 – muito pouco grave; 2 – pouco grave; 3 – gravidade moderada; 4 – muito grave; 5 – extremamente grave. Para cada impacto relatado, foram registrados o principal sintoma (dor, desconforto, limitação na função, insatisfação com a aparência ou outro) e o problema bucal responsável pelo impacto.

Dos 129 indivíduos entrevistados 108 (83,72%) relataram pelo menos um desempenho ou atividade diária, afetado por problemas odontológicos nos últimos seis meses. O desempenho diário mais afetado foi o de desempenhar o trabalho principal ou papel social (72,09%), seguido pela higienização dos dentes (69,76%) e comer e apreciar a comida (66,66%). Verificou-se que a maioria dos impactos odontológicos apresentava alta frequência (moda = 5) e alta severidade (moda = 5).

Houve associação significativa entre os desempenhos diários afetados e as variáveis sócio demográficas, sendo sexo a variável que mais apresentou associação com os desempenhos físicos, psicológicos e sociais conforme demonstrado na Tabela 12.

No presente estudo, verificou-se associação significativa entre sexo a maioria dos impactos nos desempenhos diários, o mesmo ocorrendo em outros estudos, em que as mulheres relataram maior impacto odontológico do que os homens. (McGRANTH; BEDI, 2000). A diferença significativa entre homens e mulheres pode ser atribuída às diferenças de percepção sobre saúde e o valor da saúde bucal entre os dois sexos, além de condições hormonais e de maior prevalência de doenças sistêmicas que influenciam na saúde bucal das mulheres. (McGRANTH; BEDI, 2000).

TABELA12 - RELAÇÃO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DESEMPENHO DIÁRIO E VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS. FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS DOS INDIVÍDUOS QUE RELATARAM IMPACTO ODONTOLÓGICO

Desempenhos Diários	Sexo			Escolaridade (anos)			Renda (Salários mínimos)		
	Fem n (%)	Masc n (%)	P	<6 n(%)	>6 n(%)	P	<4 n(%)	>4 n(%)	P
Desempenho físico									
1. Comer e apreciar a comida	62 (66,66)	24 (66,66)	0,30	50 (64,10)	36 (70,58)	0,393	53 (65,43)	33 (68,75)	0,43
2. Falar e pronunciar com clareza	45 (48,38)	12 (33,33)	0,35	27 (34,61)	30 (58,82)	0,290	36 (44,44)	21 (43,75)	0,45
3. Higienizar os dentes	66 (70,96)	24 (66,66)	0,09	57 (73,07)	33 (64,70)	0,373	60 (74,07)	30 (62,50)	0,23
Desempenho psicológico									
4. Dormir e relaxar	53 (56,98)	26 (72,22)	0,69	46 (58,97)	33 (64,70)	0,114	53 (65,43)	26 (54,16)	0,34
5. Sorrir, dar risadas e mostrar os dentes sem ficar envergonhado	48 (51,61)	18 (50,00)	0,17	36 (46,15)	30 (58,82)	0,852	45 (55,55)	21 (43,75)	0,07
6. Manter um estado emocional equilibrado sem ficar irritado	27 (29,03)	12 (33,33)	0,16	24 (30,76)	15 (29,41)	0,799	27 (33,33)	12 (25,00)	0,00
Desempenho social									
7. Desempenhar o trabalho principal ou o papel social	66 (70,96)	27 (75,00)	0,00	54 (69,23)	39 (76,47)	0,205	54 (66,66)	39 (81,25)	0,63
8. Gostar de ter contato com as pessoas	48 (51,61)	21 (58,33)	0,16	42 (53,84)	27 (52,94)	0,688	33 (40,74)	36 (75,00)	0,00

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de sujeitos que respondeu à opção no instrumento

% - porcentagem dos sujeitos que respondeu à opção no instrumento

4.1.3 Análise da saliva

A coleta da saliva seguiu o descrito na metodologia, contudo não foi possível coletar a saliva no momento da abordagem e resposta ao instrumento de avaliação de todos os 129 participantes da pesquisa sobre a qualidade de vida, devido ao fato de que alguns compareciam à consulta odontológica e não estavam em jejum de pelo menos 1 hora, ou haviam recém escovado os dentes.

Ao total foram coletadas salivas de 96 participantes da pesquisa, que apresentaram os resultados descritos na Tabela 13.

TABELA 13 - ANÁLISE DA SALIVA COLETADA (N = 96)

		N	%
Sexo	Feminino	60	62,5
	Masculino	36	37,5
pH	< 6,0	-	-
	6– 6,4	18	18,8
	6,5 – 7	78	81,2
Volume de saliva/minuto	0,05 – 0,5 ml/min	78	81,2
	0,55 – 1 ml/min	-	-
	1 – 1,45 ml/min	18	9
	1,5 – 3 ml/min	-	-

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: N – número de sujeitos

% - porcentagem dos sujeitos

Acompanhado os resultados dos instrumentos de avaliação, a maior parte dos indivíduos dos quais foi coletada a saliva era do sexo feminino (62,5%). O pH ficou dentro da normalidade, sendo que 81,2% dos participantes apresentaram saliva com pH entre 6,5 e 7, sendo considerado normal. Quanto ao volume de saliva por minuto, a maioria (81,2%) foi classificada como apresentando hipossalivação acentuada, pois apresentam uma produção de saliva menor que 0,5 ml por minuto. Esses resultados vão ao encontro das repostas dos participantes aos questionários sobre a hipossalivação e às queixas dos mesmos quanto à sua saúde bucal.

4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO: PATENTES

Após levantamento realizado, e adequada seleção dos resultados, de forma a somente incluírem os depósitos e concessões de produtos referentes ao alívio da xerostomia foram localizadas 33 patentes no Brasil.

Os produtos que foram patenteados apresentam diferentes formulações e formas de uso, incluindo produtos em forma sólida, produtos utilizados a partir de secreções maternas, películas comestíveis, produtos de confeitaria, composições para cuidado oral, gel em orabase, composições contendo ácido hialurônico, casboestirila ou pirazina, composições que causam formigamento ou salivação, e saliva artificial, entre outros. A Tabela 15, demonstra a patente, e o depositante. Nota-se na Tabela 15 alguns termos como boca seca, que aparecem da forma como citados no depósito e/ou concessão da patente, apesar de já existirem termos científicos para tratar do sintoma.

TABELA 14 - ANO DE CONCESSÃO, PAÍS DE ORIGEM E PRODUTO PATENTEADO

(continua)

Nº	Ano	Número da patente	País	Depositante	Título
1	1994	PI 9400544-3	EUA	Block Drug Company, Inc. (US)	Produto e composição em forma sólida contra xerostomia
2	2000	PI 9811548-0	IRL	Michael Anthony Folan (IE)	Secreções maternas imunes e seu uso no tratamento e/ou profilaxia de condições do corpo
3	2001	PI 9914064-0	EUA	Warner-Lambert Company LLC (US)	Película comestível de rápida dissolução
4	2002	PI 0012387-0	EUA	Sucampo AG (CH)	Composição para tratamento de distúrbios de secreção externa
5	2002	PI 0005010-5	EUA	R-Tech Ueno, LTD. (JP)	Composição para tratamento de distúrbios de secreção externa exceto hipolacrimação
6	2004	PI 0111390-9	EUA	Soluble Systems, LLC. (US)	Composição e aplicador para liberação de substância tópica
7	2004	PI 0300644-1	BRA	Fundação Universidade Federal de São Carlos (BR/SP)	Composições para preparar biosilicatos e biosilicatos bioativos reabsorvíveis
8	2005	PI 0317196-5	FR	Laboratoires Carilene (FR)	Composição farmacêutica oleosa e uso de lipídios peroxidados

TABELA 14 - ANO DE CONCESSÃO, PAÍS DE ORIGEM E PRODUTO PATENTEADO

(continuação)

Nº	Ano	Número da patente	País	Depositante	Título
9	2006	PI 0500039-4	EUA	Pericor Science, Inc. (US)	Composições de ácido hialurônico e métodos de uso
10	2008	PI 0514037-4	RU	Glaxo Group Limited (GB) / Glaxosmithkline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG. (DE)	Composição para o cuidado oral, e método de tratar os sintomas de xerostomia
11	2008	PI 0514037-4	RU	Glaxo Group Limited (GB) / Glaxosmithkline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG. (DE)	Composição para o cuidado oral e método de tratar os sintomas de xerostomia
12	2008	PI 0516468-0	JP	AstellasPhrama Inc. (JP)	Composição farmacêutica para o tratamento de xerofthalmia e xerostomia
13	2008	P I0516219-0	JP	Otsuka Pharmaceutical Co., LTD (JP)	Composto de carboestirila
14	2010	PI 0611420-2	EUA	Johnson & Johnson (US)	Produtos de confeitaria para o tratamento de boca seca
15	2010	PI 0611400-8	ITL	Alfa Wassermann S.P.A. (IT)	Formulação contendo xiloglucanos
16	2010	PI 0805520-3	BRA	Associação Paranaense de Cultura - APC (BR/PR)	Composição gel orabase de pilocarpina para tratamento de xerostomia
17	2011	PI 0620285-3	RU	Novartis AG (CH)	Derivados da pirazina
18	2011	PI 0620177-6	RU	Novartis AG (CH)	Derivados da pirazina + extratos
19	2011	PI 0813970-9	EUA	Colgate-Palmolive Company (US)	Método para tratar e/ou prevenir boca seca
20	2011	PI 0813093-0	EUA	Colgate-Palmolive Company (US)	Composição de dentífrico e métodos para tratar boca seca
21	2011	PI 0814463-0	EUA	Colgate-Palmolive Company (US)	Composição oral, colutório ou pulverizador para tratar hipossalivação
22	2011	PI 0906452-4	EUA	Colgate-Palmolive Company (US)	Composição, dispositivo para inibir boca seca
23	2011	PI 0906462-1	EUA	Colgate-Palmolive Company (US)	Método para tratar ou prevenir boca seca

TABELA 14 - ANO DE CONCESSÃO, PAÍS DE ORIGEM E PRODUTO PATENTEADO

(conclui)

Nº	Ano	Número da patente	País	Depositante	Título
24	2011	PI 0906253-0	EUA	Colgate-Palmolive Company (US)	Composição de dentífrico e método para tratar de xerostomia e/ou sensibilidade dental
25	2011	PI 0908139-9	EUA	Colgate-Palmolive Company (US)	Agente de formação de espuma para uma composição de dentífrico
26	2012	PI 0613058-5	RU	Glaxo Group Limited (GB) / Glaxosmithkline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG. (DE)	Composição para cuidado oral para a lubrificação da cavidade bucal
27	2012	PI 0712006-0	SUI	Firmenich SA (CH)	Composições que causem formigamento e salivação
28	2012	BR11 2012010455-1	EUA	The Procter & Gamble Company (US)	Composições bucais para o tratamento de boca seca
29	2012	BR11 2012 011583 9	EUA	The Procter & Gamble Company (US)	Composições bucais para o tratamento de boca seca
30	2012	PI 011086 1	RU	Acacia Pharma Limited (GB)	Uso de betanecol para o tratamento de xerostomia
31	2012	PI 1008380-4	EUA	Georgia Health Sciences University Research Institute, Inc (US)	Composição de higiene oral, método de tratamento ou prevenção de xerostomia
32	2013	PI 0714755-4	FR	UnitherDeveloppement (FR)	Substituto salivar à base de clara de ovo
33	2014	PI 0807268-0	ESP	Biocosmetics, S.L. (ES)	Composição de tratamento de xerostomia

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: EUA – Estados Unidos da América
 IRL – Irlanda
 BRA – Brasil
 FR – França
 RU – Reino Unido
 JP – Japão
 SUI – Suíça

A primeira invenção depositada e publicada no Brasil a tratar de xerostomia é do ano de 1994 (Tabela 14, patente 1), e define-se como um produto de forma sólida contendo um polímero lubrificador compreendendo óxido de polietileno e um sialagogo, podendo ser o ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico ou ácido fumárico, em um veículo

farmaceuticamente aceitável e não cariogênico. Vale ressaltar que os agentes sialagogos são todos possíveis de obtenção a partir de um produto natural, como demonstrado, de forma simplificada na Tabela 15.

TABELA 15 - ÁCIDOS COM POTENCIAL SIALAGOGO, EXTRAÍDOS DE PRODUTOS NATURAIS

Ácido	Fonte	Nome científico	Referência
Cítrico	Maracujá	<i>Passiflora edulis</i>	Chan et al., 1972
	Açaí	<i>Euterpe oleracea</i>	Scherer et al., 2008
	Jaca	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	Jagtap; Bapat, 2010
	Limão	<i>Citrus limon</i>	Couto; Canniatti-Brazaca, 2010
	Laranja	<i>Citrus sinensis</i>	Couto; Canniatti-Brazaca, 2010
Málico	Maracujá	<i>Passiflora edulis</i>	Chan et al., 1972
	Maçã	<i>Malus domestica</i>	Rodrigues-Saona et al., 2001
	Jaca	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	Jagtap; Bapat, 2010
	Acerola	<i>Malpighia puniceifolia</i>	Scherer et al., 2008
	Açaí	<i>Euterpe oleracea</i>	Scherer et al., 2008
Fumárico	Pera	<i>Pyrus communis</i>	Rodrigues-Saona et al., 2001
	Abacaxi	<i>Ananas comosus</i>	Pinheiro et al., 2006
	Cacau	<i>Theobroma cacao</i>	Santos et al., 2013
	Goiaba	<i>Psidium guajava</i>	Santos et al., 2013
	Umbu	<i>Spondias tuberosa</i>	Santos et al., 2013
Ascórbico	Abacaxi	<i>Ananas comosus</i>	Pinheiro et al., 2006
	Caju	<i>Annacardium occidentale</i>	Scherer et al., 2008
	Tangerina	<i>Citrus reticulata</i>	Couto; Canniatti-Brazaca, 2010
	Laranja	<i>Citrus sinensis</i>	Couto; Canniatti-Brazaca, 2010
	Acerola	<i>Malpighia puniceifolia</i>	Scherer et al., 2008

FONTE: A autora (2018)

Seguiu-se em 2000 uma patente contendo medicamentos formados a partir de secreção materna imune tendo atividade biológica característica da saliva humana e/ou outra secreção mucosa. Dentre as secreções incluem-se fluido de ovo ou leite de um animal doméstico ou réplicas das mesmas. Os medicamentos possuem aplicação particular no tratamento e/ou profilaxia de infecção bucal, cáries dentárias, condições da cavidade bucal caracterizadas por inflamação, xerostomia e halitose (Tabela 14, patente 2).

A invenção contendo filmes comestíveis de rápida dissolução por via oral foi patenteada no ano de 2001. Trata-se de um filme com rápida dissolução na via oral. O qual é utilizado para a liberação de agentes de desodorização de hálito, agentes antimicrobianos e estimulantes salivares. A invenção é de um filme adaptado de forma especial para aderir e se dissolver com rapidez na boca, e a película da invenção é composta preferencialmente por pululano, óleos essenciais, agentes aromatizantes, antimicrobianos, e pode conter água. Os agentes de estímulo de saliva podem também ser adicionados aos filmes de cuidados com a saúde bucal, de acordo com essa invenção (Tabela 14, patente 3).

No ano de 2002 seguiu-se a publicação de 02 patentes contendo o tema xerostomia. A primeira, trata-se de uma invenção compreendendo como ingrediente ativo um derivado de ácido graxo como ômega-3 (ácido linolênico) e ômega-6 (ácido linoléico). Sendo o ácido graxo ômega-3 encontrado principalmente nos peixes e óleos de peixe, e o ácido graxo ômega-6 contendo como as melhores fontes alimentares os óleos vegetais (girassol, milho, soja, algodão). A composição da invenção é útil no tratamento de pelo menos uma condição doentia relacionada a secreções externas como hipolacrimação e hipossalivação (Tabela 14, patente 4). A essa publicação seguiu-se uma invenção que compreende uma composição para tratamento de distúrbios de secreção externa exceto hipolacrimação, tendo como ingrediente ativo, um inibidor de aldose redutase (Tabela 14, patente 5).

Uma composição de hidrogel polimerizado e um aplicador para hidratar ou desidratar uma superfície, foi uma das patentes publicadas no ano de 2004. A composição compreende uma mistura de dois materiais polimerizáveis, um sistema de catalisador de redox e um meio de polimerização de duas partes. O aplicador inclui uma seção central termoplástica e duas seções de reservatório cada uma tendo uma área de estocagem de reservatório para reter umidade e/ou medicamentos. Segundo a invenção, o aplicador é projetado para inserção na boca de um humano depois de hidratação e é usado para tratar a xerostomia (Tabela 14, patente 6). Ainda no ano de 2004, foi publicada a descrição de um processo de preparação de biosilicatos particulados, bioativos e reabsorvíveis a partir de placas de vidro, sendo que esse processo compreende tratar termicamente as placas de vidro em uma única ou duas etapas de tratamento térmico, em temperaturas e tempos controlados, e em seguida moer o vidro cristalizado para obter o pó de produto biosilicato cristalino desejado, bioativo e reabsorvível isento de superfícies cortantes, que em contato com os fluidos corpóreos produza uma camada de hidroxycarbonatoapatita restauradora dos dentes, sendo gradativamente substituído pelo tecido dental e reabsorvido (Tabela 14, patente 7).

No ano de 2004, foi publicada uma patente relativa a uma composição farmacêutica oleosa à base de lipídios peroxidados e de sílica. Nesta composição, os lipídios peroxidados são obtidos de preferência por peroxidação de um óleo vegetal natural como por exemplo óleo de girassol, e a sílica é de preferência a sílica coloidal, sendo os produtos da invenção indicados para a fabricação de uma composição farmacêutica destinada ao tratamento da xerostomia (Tabela 14, patente 8).

A patente publicada em 2005 apresenta o uso de ácidos graxos ou lipídios para auxiliar nos sintomas de xerostomia (Tabela 14, patente 8). Existem trabalhos envolvendo a ação de lipídios no estímulo da proliferação celular de glândulas de pacientes com a Síndrome de

Sjogren. (TERCI, 2007). Essa mesma patente utiliza-se dos polifenóis do chá verde (extrato de *Camelia sinensis*) para estímulo da produção de saliva, sendo essa propriedade sialagoga do chá verde já há muito conhecida e utilizada pela medicina tradicional chinesa. (ODY, 1993).

No ano de 2006 foram patenteadas composições de ácido hialurônico para o uso em xerostomia. A invenção refere-se a composições e métodos para alívio de sintomas associados com distúrbios que se beneficiam da administração de ácido hialurônico, incluindo, mas não limitados à xerostomia ou xeroftalmia. A invenção fornece uma alternativa à aplicação contínua e frequente de agentes terapêuticos para o tratamento de xeroftalmia, xerostomia, e outras condições associadas com secura. A invenção é baseada, em parte, na descoberta que a eficácia de ácido hialurônico pode ser realçada ligando-se covalentemente ácido hialurônico ao tecido ou superfície do corpo afetada, tal como, uma superfície mucosa (por exemplo, cavidade oral ou córnea), endotelial, ou externa (por exemplo, cabelo ou unha) usando uma reação mediada por transglutaminase. O ácido hialurônico é encontrado em tecidos conectivos de humanos e animais, com uma importante função no amortecimento e na lubrificação do corpo, sendo normalmente abundante nos olhos, juntas e válvulas cardíacas. Além de estar presente em organismos animais, algumas fontes de ácido hialurônico presentes na natureza são: cepas de *Streptococcus*, células do cordão umbilical e cristas de galo. (KOGAN, 2007).

No ano de 2008 uma composição para o cuidado oral foi descrita para uso no tratamento ou alívio dos sintomas de xerostomia compreendendo poli (vinil-pirrolidona) (PVP) ou um seu derivado, um polímero aniônico mucoadesivo e um excipiente ou veículo farmacologicamente aceitável. Ainda nesse ano foi publicada uma invenção que apresenta como objetivos: fornecer um agente terapêutico para xeroftalmia e xerostomia livre de efeitos indesejáveis, e como um meio para solucionar os problemas propõe a administração de um composto A, a partir do qual se visualizou o aumento da secreção da saliva e lágrima sem perspiração, e através da liberação controlada dessa mesma substância, constatou-se o aumento da multiplicação das células da glândula lacrimal e da glândula salivar (Tabela 14, patentes 10, 11 e 12).

Ainda no ano de 2008, foi patenteada uma invenção que forneceu um composto de carboestirila, capaz de induzir a produção de TFF (Fator Trefoil), e desse modo pode ser utilizável para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios tais como doenças do trato alimentar, doenças orais, doenças do trato respiratório, doenças oftálmicas, câncer e ferimentos. Os inventores realizaram pesquisa extensa para desenvolver um novo composto capaz de supra-regular o TFF endógeno, e como um resultado, eles constataram que os

compostos de carboestirila o pode, particularmente o TFF2. O composto de carboestirila pode ser utilizado como um agente profilático e/ou terapêutico em um distúrbio no qual a supra-regulação de TFF tenha esse efeito, como uma úlcera induzida por droga, úlcera gástrica péptica, colite ulcerativa, doença de Crohn, enterite induzida por droga, colite isquêmica, síndrome de intestino irritável, úlcera desenvolvida depois da desmucosação endoscópica, gastrites agudas, gastrites crônicas, esofagite de refluxo, úlcera esofágica, esôfago de Barrett, mucosite gastrointestinal, doenças hemorroidárias, estomatite, síndrome de Sjogren, xerostomia, rinite, faringite, asma brônquica, doença de pulmão obstrutiva crônica, olho seco ou ceratoconjuntivite (Tabela 14, patente 13).

Na sequência, no ano de 2010, foi publicada uma patente de composições ingeríveis oralmente também denominados confeitos para a aplicação de agentes estimulantes de saliva e/ou de substituição de saliva na boca e na garganta (Tabela 14, patente 14). Os confeitos incluem um núcleo e uma casca que circunda o núcleo. A composição do núcleo e da casca torna o confeito excepcionalmente adequado para a aplicação direcionada dos agentes estimulantes de saliva e/ou de substituição de saliva à boca e à garganta. As composições da invenção referem-se a produtos ingeríveis oralmente para o fornecimento de pelo menos um agente ativo para a prevenção, redução ou alívio dos sintomas de secura na boca, entre eles os ácidos citados na Tabela 15.

Formulações contendo xiloglicano e muco-adesivos úteis em dispositivos médicos e em formulações farmacêuticas foram patenteadas em 2010 (Tabela 14, patente 15). O objeto da invenção são formulações muco-adesivas e de liberação controlada consistindo em soluções aquosas contendo um polímero purificado natural tendo na estrutura xiloglicanos e 10% a 70% em peso de glicerol. Estas formulações são apropriadas para aplicação sobre membranas de mucosas humanas, tais como membranas de mucosas nasal, oral e vaginal, como agentes umectantes e amaciantes ou como sistema de liberação farmacêutica. Sendo os xiloglicanos de obtenção a partir da parede vegetal de várias dicotiledôneas presentes na flora brasileira, a sua obtenção e uso tornam-se facilitados. Ainda em 2010 descreve-se uma patente de invenção como uma composição gel ora-base de pilocarpina (substância obtida a partir do *Pilocarpus jaborandi*) para tratamento de xerostomia, com vistas a ser administrado como gel na forma tópica sobre a mucosa bucal dos pacientes que necessitam de um controle eficaz da xerostomia, principalmente quando causada por drogas psicotrópicas e similares (Tabela 14, patente 16).

No ano de 2011, duas patentes contendo derivados da pirazina foram publicadas, devido à sua ação no bloqueio de canais de sódio epiteliais (Tabela 14, patentes 17 e 18).

Doenças mediadas pelo bloqueio do canal de sódio epitelial incluem doenças associadas com a regulação dos volumes de fluidos pelas membranas epiteliais, incluindo doenças respiratórias associadas com a regulação de fluido anormal pelo epitélio, xerostomia ou queratoconjuntivite seca. Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo por via oral, sob a forma de um comprimido ou cápsula; por via parenteral; por via intravenosa; por inalação no tratamento de uma doença obstrutiva das vias aéreas; por via intranasal, no tratamento de rinite alérgica; topicamente na pele; ou por via retal.

Ainda em 2011 composições orais que compreendem polióis de silicone são descritos para lubrificar e hidratar a cavidade bucal e são de benefício no alívio dos sintomas de xerostomia (Tabela 14, patente 26). Nesse mesmo ano, várias patentes foram publicadas a nível internacional, aguardando a fase de publicação nacional, entre elas merecendo destaque uma que patenteia o uso do betanecol para xerostomia (Tabela 14, patente 30).

No início de 2012, foi depositada uma patente que continha composições que causam formigamento e salivação, com o objetivo de oferecer composições que combinem a capacidade de superar os problemas de xerostomia. Uma composição organoléptica compreende um componente salivar, um componente formigador e um aroma. O componente salivar sendo formado de pelo menos uma mistura de ácido cítrico, málico e succínico, ou de seus sais, e o componente formigador sendo formado por um ingrediente selecionado do grupo que consiste da oleoresina de jambu, espilantol, qualquer extrato contendo um ou ambos, e suas misturas. Os inventores estabeleceram que ao preparar uma composição que envolve um componente salivar, um aromatizante e um componente formigador, que proporcionam efeitos salivares melhorados poderão ser obtidas. Além disso, o jambu (*Acmella oleracea*), uma erva típica da região norte do Brasil, apresenta propriedades diuréticas e sialagogas já reconhecidas (Tabela 14, patente 27).

O objetivo da invenção patenteada em 2013 foi o da produção de um substituto salivar realizado a partir de clara de ovo, de maneira a apresentar propriedades químicas, reológicas e fisiológicas análogas às da saliva humana natural (Tabela 14, patente 32). A clara de ovo é um composto proteico natural que reúne a quase totalidade dos componentes da saliva, em um equilíbrio equivalente. Também possui um poder de cobertura similar e uma viscosidade análoga, permitindo a coexistência dos diferentes componentes entre si. Além disso, a clara de ovo é um meio naturalmente asséptico cuja estabilidade de composição é bem conhecida. O substituto salivar de acordo com a invenção compreende pelo menos uma clara de ovo. A saliva natural é constituída de proteínas de peso molecular elevado que lhe conferem sua

viscosidade, seu poder de cobertura das mucosas e dos dentes, assim como asseguram as trocas e fixação de minerais sobre o esmalte dos dentes. Estas proteínas são principalmente mucinas, imunoglobulinas, e glicoproteínas ácidas. As proteínas da clara de ovo são análogas às proteínas constitutivas da saliva, em termos de natureza, peso molecular e estrutura.

A última patente a ser publicada nesse ramo foi em 2014, com uma composição à base de óleo de oliva, trimetilglicina e xilitol para o tratamento da xerostomia, sendo que estudos com a mesma comprovaram um efeito sinérgico com um aumento de quase 200% do fluxo salivar (Tabela 14, patente 33).

Das patentes depositadas e concedidas no Brasil, para o alívio da xerostomia, no período de 1994 a 2014, pode-se observar uma grande diversidade de mecanismos para a obtenção do efeito sialagogo. Atualmente no mercado existem alguns produtos que tentam substituir o efeito da saliva, contudo todos estes produtos estão longe da complexidade reológica, do efeito mucoprotetor e da atividade biológica da saliva natural. Eles apresentam uma composição e comportamentos diferentes, o que não lhes permite oferecer uma funcionalidade equivalente tão complexa, nem participar da homeostasia bucal. Somado a isso, encontra-se o fato de o paciente muitas vezes não querer ou não desejar utilizar a saliva artificial devido à sua própria consistência, o que pode gerar desconforto. Dessa forma o produto patenteado como substituto salivar à base de clara de ovo, explica em seu depósito que sua composição, devido às proteínas e propriedades dos componentes da clara do ovo, pode sim ser um substituto adequado, além da propriedade formadora de espuma quando em contato com o ar, semelhante à saliva humana, mas apresenta como um fator desfavorável o fato de requerer a utilização a cada 1 hora.

Os fármacos com atividade sialogoga são medicamentos que aumentam a secreção salivar por estimulação do sistema nervoso autônomo, tanto simpático quanto parassimpático. Cada droga age em um sítio específico do sistema nervoso autônomo, provocando, por consequência, diferentes respostas, permitindo ao profissional selecionar aquela que mais atenda às necessidades do paciente. Eles agem estimulando o sistema exócrino, de forma geral composto pelas glândulas oftálmicas, sudoríparas, secreções vaginais, hidratação da pele, aumento da expectoração e sistema urinário, entre outros. Dentre as principais drogas parassimpaticomiméticas, encontram-se a pilocarpina e o betanecol. Contudo com a sua ação secretagoga em glândulas salivares, sudoríparas, lacrimais e gástricas encontram-se alguns fatores limitantes para a sua utilização clínica pela via sistêmica, pois acarretam desconfortos ao paciente usuário destes fármacos. Entre os efeitos adversos clássicos citados na literatura associados ao uso da pilocarpina, merecem destaque o rubor facial, a sudorese excessiva,

náuseas, vômitos, distúrbios gastrintestinais, cefaléia, aumento da frequência urinária, alterações cardíacas, vasculares, musculatura lisa, entre outras. Devido a isso a presença de um gel em orabase contendo pilocarpina é extremamente importante para evitar a ocorrência dos eventos supra-citados, contudo trata-se de um produto que requer constante aplicação.

Os produtos derivados da pirazina, que promovem o bloqueio do canal de sódio epitelial, podem ser importantes aliados no alívio da xerostomia, contudo podem também promover um bloqueio de diversos canais de sódio, em outros sistemas corporais, o que irá ocasionar um aumento de fluídos intracorpóreos, o que não é desejável no caso de um paciente com queixa apenas de xerostomia, além disso, um bloqueio dos canais de sódio no epitélio do rim aumenta a diurese, o que pode provocar o aparecimento de hipotensão.

As formulações contendo xiloglucanos (muco-adesivas) e ácido hialurônico são extremamente úteis por se tratar de produtos naturais, e no caso do ácido hialurônico, já serem um composto presente no corpo humano. A essas formulações podem ser adicionados diferentes extratos de plantas, que podem ter ação complementar na umidificação dos tecidos. Além disso, a presença desses compostos umidificantes na região da mucosa pode ser benéfica não somente em casos de xerostomia, mas também em outras regiões mucosas do corpo onde haja perda da umidade.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO: ENSAIOS FISICO-QUIMICOS

4.3.1 Determinação do teor de umidade

A média do teor de umidade foi realizada com as sementes, folhas e frutos de *Artocarpus heterophyllus*, sendo a média da umidade obtida demonstrada na Tabela 16. O teor de umidade é importante para o conhecimento básico, podendo ser utilizado como parâmetro para o controle de qualidade de amostras. Isso possibilita uma maior segurança para análises posteriores, durante o preparo dos de extratos, cálculo de rendimento e identificação dos constituintes. Os métodos de secagem em estufa determinam além da perda de água, a perda dos demais constituintes volatilizados juntamente com a água. (ISENGARD; FÄRBER, 1999; FARIAS, 2003).

TABELA 16 - TEOR DE UMIDADE DE DIFERENTES PARTES MORFOLÓGICAS DE *Artocarpus heterophyllus*

Espécie	Teor de umidade (%)*
Folhas	22,9 ± 0,16
Sementes	10,5 ± 3
Fruto	75,1 ± 0,02
Casca	54,6 ± 2

*Média ± Desvio Padrão

FONTE: A autora (2018)

4.3.2 Determinação de cinzas totais

O conteúdo de cinzas totais estabelece a qualidade de substância residual não volátil no processo de incineração. (CÍRIO et al., 2003). Os dados obtidos na análise de cinzas totais contribuem significativamente no controle de qualidade e padronização de matéria-prima. Em se tratando de drogas vegetais, o principal objetivo deste tipo de ensaio é a verificação de impurezas inorgânicas não-voláteis que podem estar presentes como contaminantes. (BRASIL, 2010). O resultado da porcentagem de cinzas das folhas, sementes e frutos de *Artocarpus heterophyllus* está demonstrado na Tabela 17.

TABELA 17 - CINZAS TOTAIS PRESENTES EM DIFERENTES PARTES MORFOLÓGICAS DE *Artocarpus heterophyllus*

Espécie	Cinzas totais (%)*
Folhas	3,31 ± 0,04
Sementes	5,1 ± 2
Fruto	0,8 ± 0,05
Casca	4,2 ± 1,2

*Média ± Desvio Padrão

FONTE: A autora (2018)

A partir da determinação da umidade e das cinzas, partiu-se para a extração. O método de extração utilizado foi por aparelho de Soxhlet, pois as temperaturas de trabalho máximas não ultrapassam 60°C, prevenindo a alta degradação térmica. Isso ocorre por solvatação da amostra pelo solvente, e por se tratar de um sistema fechado, a perda de componentes voláteis é menor em comparação a outros métodos, como infusão e decocção. Este aparelho é importante também na economia dos solventes utilizados no processo, uma vez que a extração é feita com refluxo, promovendo o reaproveitamento do solvente. (CARVALHO, 2001). Este método garante, ainda, reprodutibilidade do extrato vegetal, tanto no caráter químico, quanto no biológico, desde que a produção e coleta do material vegetal estejam padronizadas, pois, a reprodução das atividades biológicas de interesse depende diretamente da composição química do extrato ou fração.

4.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO: ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

4.4.1 Avaliação da atividade antioxidante pelo método da redução do complexo Fosfomolibdênio

Os resultados obtidos para a atividade antioxidante frente ao método do complexo fosfomolibdênio são demonstrados na Tabela 18. O ensaio antioxidante pelo método do complexo fosfomolibdênio é amplamente utilizado, uma vez que mede a inibição do molibdato de amônio pela ação de um extrato ou substância. O molibdato de amônio é citado na literatura como um agente tóxico, uma vez que possui efeitos adversos sobre a hematologia (diminuição no número de leucócitos e aumento de eritrócitos) e disfunções hepáticas em seres humanos. (PANDEY et al., 2009). Além disso, o protocolo de segurança da substância molibdato de amônio relata que o molibdênio por ser um co-fator da enzima xantina oxidase pode causar alterações bioquímicas que podem predispor trabalhadores em exposição a este

produto à gota (acúmulo de cristais de ácido úrico articulações). (QUIRIOS, 2013). Dessa forma, os dados aqui obtidos demonstram o alto potencial antioxidante das frações em estudo. Cabe salientar que estes resultados contribuem para o direcionamento de estudos clínicos sobre os efeitos protetores dos extratos e frações em estudo.

TABELA 18 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE RELATIVA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE), EXTRATO HEXÂNICO (EH) DE *Artocarpus heterophyllus*, SEMENTES EM RELAÇÃO AOS PADRÕES RUTINA E ÁCIDO ASCÓRBICO, PELA REDUÇÃO DO COMPLEXO FOSFOMOLIBDÊNICO

<i>Amostra</i>	<i>AAR% Rutina</i> <i>x±dp</i>	<i>AAR % Ácido Ascórbico</i> <i>x±dp</i>
EEB	701,00 ± 4,52	219,62 ± 1,41
ECL	607,29 ± 4,69	190,26 ± 1,47
EAE	602,74 ± 2,34	188,83 ± 0,73
EH	635,24 ± 4,24	199,01 ± 1,33

FONTE: A autora (2018)

A atividade antioxidante do extrato etanólico, hexano, acetato de etila e clorofórmico de sementes de *Artocarpus heterophyllus* foi calculado em relação à vitamina C e rutina, sendo essas consideradas 100% (Tabela 19); e a atividade antioxidante do extrato aquoso da polpa; do extrato bruto de folhas, e do extrato aquoso da casca de *Artocarpus heterophyllus* foi calculado em relação à vitamina C sendo essa considerada 100% (Tabela 20).

TABELA 19 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE RELATIVA DO EXTRATO AQUOSO DE FRUTOS DE *Artocarpus heterophyllus*, EXTRATO BRUTO DE FOLHAS, E EXTRATO AQUOSO DE CASCA DE *A. heterophyllus* EM RELAÇÃO AO PADRÃO ÁCIDO ASCÓRBICO, PELA REDUÇÃO DO COMPLEXO FOSFOMOLIBDÊNICO

<i>Amostra</i>	<i>AAR % Ácido Ascórbico</i> <i>x±dp</i>
Fruto	13,03 ± 1,86
Folha	35,89 ± 0,81
Casca	21,64 ± 0,62

FONTE: A autora (2018)

Existem vários métodos utilizados para avaliar a atividade antioxidante *in vitro* de substâncias biologicamente ativas, envolvendo desde ensaios químicos com substratos lipídicos a ensaios mais complexos utilizando as mais diversas técnicas instrumentais. (SÁNCHEZ-MORENO, 2002). Estes testes têm se tornado cada vez mais utilizados na seleção inicial de substâncias que possam ser utilizadas como potenciais agentes

antioxidantes. Além disso, estes métodos podem auxiliar na escolha das espécies de planta para estudos químicos e farmacológicos. (ALVES et al., 2010).

Os extratos etanólicos e as frações provenientes das sementes de *A. heterophyllus* apresentam acentuada atividade antioxidante por redução do complexo fosfomolibdênio, podendo dessa forma ser considerados antioxidantes em potencial. Como a atividade antioxidante foi acentuadamente melhor com a utilização dos extratos provenientes da semente, os testes das demais atividades antioxidantes foram realizadas apenas com extratos das sementes.

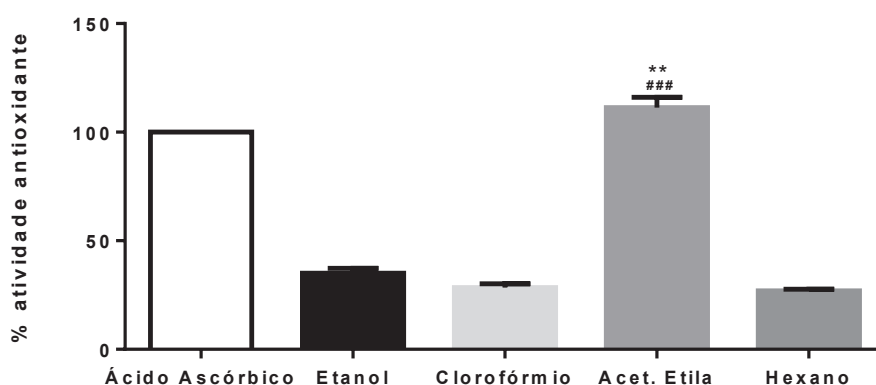
4.4.2 Atividade antioxidante pelo método do poder redutor (Azul da Prússia)

A capacidade de redução de uma fração serve como um indicador de seu potencial antioxidante. Na avaliação da atividade antioxidante pelo método do poder redutor (Azul da Prússia) foi verificado potencial antioxidante para os extratos provenientes das sementes de *A. heterophyllus*. O extrato proveniente da extração com acetato de etila demonstrou atividade antioxidante superior à do padrão Ácido ascórbico, conforme figura 10.

Os métodos baseados na redução do Fe^{3+} , que determinam o poder redutor são também utilizados para avaliação da atividade antioxidante. Tais métodos avaliam a capacidade de compostos fenólicos reduzirem o Fe^{3+} , com consequente formação de um complexo colorido com Fe^{2+} . (ROGINSKY et al., 2005). O poder redutor foi observado pela doação direta de elétrons na redução do ferricianeto de potássio $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ a ferrocianeto de potássio $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$. O produto foi visualizado pela adição de íons Fe^{3+} , que forma o complexo azul da Prússia, $\text{Fe}^4[\text{Fe}(\text{CN})_6]^3$. O mesmo autor ainda cita que o método baseado na redução do Fe^{3+} também é utilizado para avaliação do potencial antioxidante. Esse método é considerado efetivo quando as substâncias apresentam compostos fenólicos. Desta forma este teste é considerado tanto para quantificar fenóis totais, quanto para determinar a atividade antioxidante. (MONTEIRO et al., 2005). Os compostos fenólicos de baixo peso molecular são considerados substâncias de maior atividade antioxidante, pois além de possuírem a peculiaridade de quelar íons metálicos, o poder redutor decresce com o aumento do peso molecular. (VANDERHAESEN et al., 2007). Numerosos estudos *in vitro* indicam que compostos fenólicos encontrados em plantas podem efetivamente participar de processos que possam ter implicações anti-carcinogênicas. Entre estes processos, o mais evidente é a capacidade antioxidante destes compostos atribuída ao poder redutor do grupo hidroxila

aromático, que reduz radical livres reativo e produz o radical fenoxila estabilizado por ressonância. A capacidade antioxidante dos compostos fenólicos é influenciada pelo número e posição dos grupos OH, assim como pelas posições de glicosilação. (CERQUEIRA, 2007). A atividade antioxidante da maioria das plantas pode ser atribuída à presença de compostos fenólicos. Estes têm capacidade de sequestrar os radicais livres apresentando uma atividade antioxidante eficiente. (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

FIGURA 10 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE RELATIVA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), EXTRATO HEXÂNICO (EH), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE) DAS SEMENTES DE *A. heterophyllus*, EM RELAÇÃO AO PADRÃO ÁCIDO ASCÓRBICO, PELO PODER REDUTOR. * E # SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTE QUANDO COMPARADO AOS DEMAIS EXTRATOS E AO ÁCIDO ASCÓRBICO. TESTE DE DUNNET ($P < 0.05$).



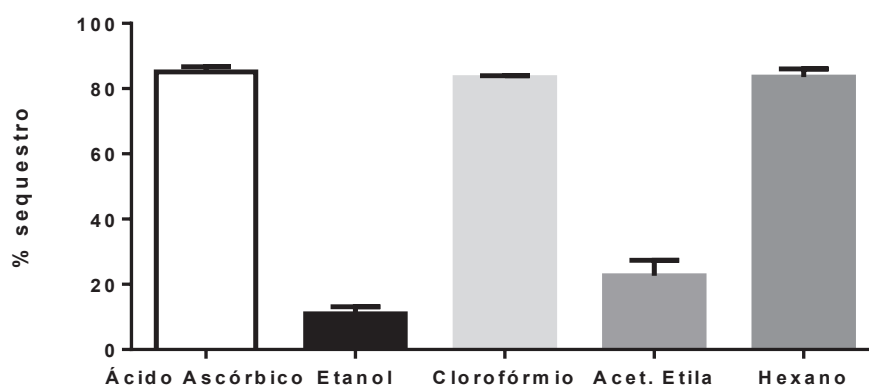
4.4.3 Atividade antioxidante pelo método do sequestro do H_2O_2

Na avaliação da atividade antioxidante pelo método de sequestro do peróxido de hidrogênio foi observado que os extratos clorofórmicos e hexânico foram capazes de apresentar atividade semelhante à do ácido ascórbico, com atividade superior a 50 % (83,3% e 83,5% respectivamente) (Figura 11). Embora o peróxido de hidrogênio não seja um radical livre, está envolvido de forma direta ou indireta em diversas patologias. Em termos químicos, H_2O_2 é fracamente reativo, no entanto exerce papel importante no estresse oxidativo por ser capaz de transpor as membranas celulares facilmente e gerar o radical hidroxil ($\bullet OH$). (ARUOMA et al., 1989).

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é gerado *in vivo* pela dismutação do radical ânion superóxido ($O_2\bullet$) ou é produzido por enzimas oxidases e pela oxidação de ácidos graxos. O H_2O_2 pode atuar como agente oxidante ou redutor leve, mas não oxida a maioria das

moléculas orgânicas facilmente, incluindo lipídios, DNA e proteínas (com exceção de proteínas que apresentem resíduos de metionina ou grupos tiol muito reativos, a exemplo da glutathione - GSH). O efeito deletério do H_2O_2 é proveniente de sua fácil conversão para um radical hidroxil, por exposição à luz ultravioleta ou por interação com metais de transição como o ferro. (BARREIROS et al., 2006). Pode atravessar as membranas celulares rapidamente, e uma vez dentro da célula, o peróxido de hidrogênio pode reagir com os íons Fe^{2+} para formar radical hidroxila que pode causar efeitos tóxicos. Portanto é biologicamente vantajoso para as células controlar a quantidade de peróxido de hidrogênio. (NAGULENDRAN; MAHESH; BEGUM, 2007).

FIGURA 11 -ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), EXTRATO HEXÂNICO (EH), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE) DE SEMENTES DE *A. heterophyllus* PELO MÉTODO DO SEQUESTRO DE H_2O_2 . TESTE DE DUNNET ($P < 0.05$).



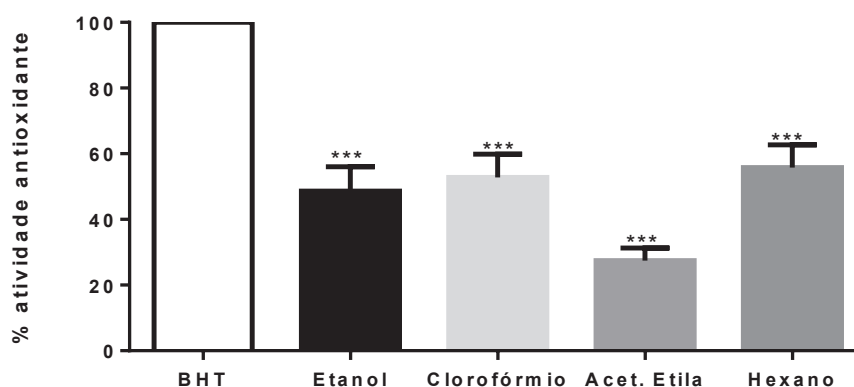
4.4.4 Avaliação da atividade antioxidante pelo método da inibição da peroxidação lipídica (método T-BARS – substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico)

O método utilizado demonstrou que nenhum dos extratos provenientes da semente foi capaz de apresentar atividade antioxidante por esse método sendo todos estatisticamente diferentes do padrão BHT, conforme demonstrado na figura 12.

O estresse oxidativo resulta de reações metabólicas onde há um desequilíbrio entre pró-oxidante/antioxidante nos organismos, resultando em lesões teciduais por meio da peroxidação das membranas lipídicas de células e organelas, a desnaturação funcional de proteínas estruturais, lesões mutagênicas ou letais dos ácidos nucléicos e a desnaturação de componentes polissacarídeos de componentes do interstício de membranas basais, constituindo assim a via final da lesão tecidual em uma variedade de doenças. (VANNUCCHI et al., 1998). No ensaio realizado o parâmetro analisado é a peroxidação de lipídeos presentes

na gema do ovo, quantificando o malondialdeído (MDA), um dos principais produtos formados durante a oxidação dos ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) durante o processo oxidativo. Envolve a reação do ácido tiobarbitúrico (TBA) com o MDA, em meio acidificado e sob condições de elevada temperatura, gerando um cromóforo rosado medido espectrometricamente. (DAWN-LINSLEY et al. 2005; KELLER et al. 2005). O ponto final é, portanto, a mensuração do MDA permitindo avaliar a proteção da lipoperoxidação pelas substâncias antioxidantes das amostras.

FIGURA 12 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), EXTRATO HEXÂNICO (EH), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE) DE SEMENTES DE *A. heterophyllus* PELO MÉTODO DA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA. *MEDIAS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTES QUANDO COMPARADOS AO PADRÃO BHT. TESTE DE DUNNET ($P < 0.05$).



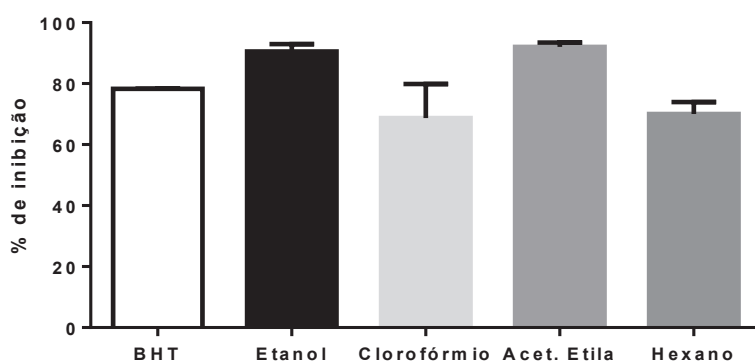
A atividade antioxidante de uma amostra sobre radicais livres depende de fatores determinados pela estrutura química das espécies envolvidas. Em reações *in vitro*, os parâmetros importantes são a reatividade química das moléculas presentes na amostra com a molécula do radical, e a estequiometria da reação (número de moléculas de radical que a amostra é capaz de neutralizar). Porém, em reações *in vivo*, além destes outros fatores, estão envolvidos fatores que são determinados pelas taxas metabólicas de absorção, distribuição e retenção do fármaco nos tecidos, como a concentração e mobilidade da amostra no ambiente da reação e a interação com outros antioxidantes. (WILLIAMS et al., 1995; BONDET et al., 1997; NIKI, 2010).

4.4.5 Atividade antioxidante pelo método do tiocianato

O efeito antioxidante dos extratos sobre a inibição da peroxidação do ácido linoléico foi avaliado por meio do método do Tiocianato Férrico. Neste ensaio, os hidroperóxidos gerados durante a oxidação do ácido linoléico reagem com o sulfato ferroso, dando origem ao sulfato férrico e, em seguida, ao tiocianato férrico, de cor vermelho sangue, que é monitorado em espectrofotometro. Os peróxidos presentes oxidam o Fe^{2+} a Fe^{3+} . (SILVA; BORGES; FERREIRA, 1999). Extratos ou substâncias que apresentam potencial antioxidante são de extrema importância, principalmente quando avaliadas através de vários métodos, pois atuam de várias formas: combatendo os radicais livres por meio da doação de um átomo de hidrogênio de um grupo hidroxila (OH) da sua estrutura aromática, que possui a capacidade de suportar um elétron desemparelhado através do deslocamento deste ao redor de todo o sistema de elétrons da molécula; quelando metais de transição, como o Fe^{2+} e o Cu^{+} ; interrompendo a reação de propagação dos radicais livres na oxidação lipídica; modificando o potencial redox do meio; reparando a lesão a moléculas atacadas por radicais livres. (PODSEDEK, 2007; KYUNGMI; EBELER, 2008). Estes resultados demonstram a importância dos extratos e frações na prevenção quanto à oxidação de substâncias como membranas celulares.

Pode-se observar que todos os extratos provenientes das sementes de *A. heterophyllus* apresentaram pelo método do tiocianato atividade antioxidante semelhante à do padrão BHT, com os seguintes índices: Etanol $90,5 \pm 1,7\%$; Clorofórmio $68,7 \pm 22\%$; Acetato de etila $92 \pm 2,5\%$ e Hexano $70,1 \pm 1,5\%$, conforme demonstrado na Figura 13.

FIGURA 13 - ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO PADRÃO BHT, EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), EXTRATO HEXÂNICO (EH), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAE) DE *A. heterophyllus*, SEMENTES, PELO MÉTODO DO TIOCIANATO. NENHUM DOS EXTRATOS APRESENTOU DIFERENÇA ESTATÍSTICA QUANDO COMPARADO AO PADRÃO BHT. TESTE DE DUNNET ($P < 0.05$).



4.4.6 Avaliação da atividade antioxidante pela redução do radical 2,2- difenil-1-picril-hidrazila DPPH

O doseamento do DPPH, um radical livre estável com características de absorção a 515 nm, foi amplamente utilizado para avaliar a atividade sequestradora de radicais nos extratos. A maior e a menor atividade foram exercidas, respectivamente, em EAE e EH de sementes de *A. heterophyllus*. Os extratos preparados a partir dos solventes polares apresentam uma maior capacidade de eliminar radicais livres do que os preparados em solventes menos polares, como fica evidente a partir do fato de extratos obtidos a partir do hexano exibirem menor capacidade de limpeza do DPPH. A potência dos extratos em os sequestrar os radicais livres é devido ao número de hidrogênios disponíveis para doação por parte dos grupos hidroxila. (CHEN e HO, 1995). A maior atividade do extrato EAE pode ser devido à presença elevada de grupos hidroxila, que é proporcional ao seu conteúdo fenólico. Radicais livres atuam como um disparo para doenças degenerativas. O ácido ascórbico, um potente antioxidante, apresentou menor valor IC₅₀ (4,92 µg/ml) (Tabela 19).

TABELA 19 – VALORES DE IC₅₀ PARA FRAÇÕES OBTIDAS DE SEMENTES DE *A. heterophyllus* PELO MÉTODO DO DPPH°

Amostra	IC ₅₀ (µg/ml)	Teste de Turkey*	Equação da reta	R ²
EEB	76,74	a1	y = -0,1781x+19,815	0,9976
EH	399,64	a2	y = -0,1097x + 11,92	0,996
ECL	>500	a3	y = -0,1155x + 3,266	0,986
EAE	65,51	a1	y = -1,2892x = 15,189	0,9957

FONTE: A autora (2018)

* amostras classificadas no mesmo grupo não diferem estatisticamente

EEB – Extrato etanólico bruto

EH – Fração Hexano

ECL – Fração Clorofórmio

EAE – Fração Acetato de Etila

4.4.7 Doseamento do conteúdo dos compostos fenólicos

Compostos fenólicos vegetais presentes em frutas têm recebido considerável atenção devido à sua potencial atividade antioxidante. O teor de fenólicos totais dos diferentes extratos obtidos na faixa de 3,034-5,72 mg de ácido gálico das amostras testadas. O maior conteúdo de fenólicos totais foi de 125 µg/ml de EAE (sementes), seguido por 120 µg/ml nos frutos, 57,2 µg/ml na casca e 52,3 µg/ml nas folhas. Frutas e outros compostos vegetais contêm fitoquímicos com antioxidantes conhecidos como polifenóis, que podem fortalecer a resposta de defesa no corpo através da atividade antioxidante por mecanismos tais como a eliminação de radicais livres prejudiciais. (RICE-EVAN e MILLER, 1996).

4.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO: ATIVIDADES BIOLÓGICAS

4.5.1 Atividade hemolítica

Nos ensaios para a verificação da hemólise, foi observado que nenhum dos extratos obtidos a partir das sementes, frutos, folhas e casca de *Artocarpus heterophyllus* foi capaz de hemolisar o sangue de carneiro utilizado. Não foi observada formação hemólise em nenhuma das concentrações de extrato testadas, permanecendo límpida a solução de soro fisiológico após a centrifugação, ou seja, as hemácias permaneceram íntegras no fundo dos tubos, com a formação de um precipitado, sem que tenha havido a lise das células.

TABELA 20 - EFEITO DE DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE EXTRATO BRUTO DE SEMENTES (EBS), EXTRATO AQUOSO DE FRUTOS (EAF), EXTRATO BRUTO DE FOLHAS (EBF) E EXTRATO AQUOSO DE CASCA (EAC) DE *Artocarpus heterophyllus* NA ATIVIDADE HEMOLÍTICA

Agente hemolítico	Hemólise*
Controle Positivo	+++
NaCl 0,9 %	-
EBS 1 mg/MI	-
EBS 500 µg/mL	-
EBS 200 µg/mL	-
EBS 100 µg/mL	-
EAF 1 mg/MI	-
EAF 500 µg/mL	-
EAF 200 µg/mL	-
EAF 100 µg/mL	-
EBF 1 mg/mL	-
EBF 500 µg/mL	-
EBF 200 µg/mL	-
EBF 100 µg/mL	-
EAC 1 mg/mL	-
EAC 500 µg/mL	-
EAC 200 µg/mL	-
EAC 100 µg/mL	-

* (-) ausência de hemólise, (+++) hemólise intensa.

FONTE: A autora (2018)

4.5.2 Ensaio de toxicidade frente à *Artemia Salina*

A triagem inicial da atividade citotóxica foi realizado por meio do bioensaio de letalidade de larvas de *Artemia salina* L. Este ensaio caracteriza-se por apresentar baixo custo, ser rápido e não exigir técnicas assépticas. *A. salina* é um microcrustáceo componente da fauna aquática salina e de ecossistemas marinhos, utilizado como alimento vivo para peixes, sendo seus ovos facilmente encontrados em lojas de aquaristas. (SILVA et al., 2007; PARRA

et al., 2001). Dentre os extratos investigados, foi verificado que causam uma baixa mortalidade de *A. salina*, conforme observado na tabela 21.

Diversos trabalhos tentam correlacionar a toxicidade sobre *Artemia salina* com atividades como antifúngica, viruscida, antibacteriana, parasiticida, tripanocida, entre outras. McLaughlin e colaboradores (1991) utilizam sistematicamente este bioensaio na avaliação prévia de extratos de plantas conhecidas como antitumorais. As frações e substâncias isoladas são posteriormente testadas em diferentes culturas de células tumorais, obtendo-se uma boa correlação. O teste também pode ser utilizado para triagem de atividade antitumoral de substâncias obtidas por síntese orgânica. Por outro lado, uma baixa toxicidade pode ser considerada uma característica interessante para utilização de extratos vegetais.

TABELA 21 - EFEITO DE DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE DE EXTRATO BRUTO DE SEMENTES (EBS), EXTRATO AQUOSO DE FRUTOS (EAF), EXTRATO BRUTO DE FOLHAS (EBF) E EXTRATO AQUOSO DE CASCA (EAC) DE *Artocarpus heterophyllus* NA MORTALIDADE DE CL₅₀ DE *A. Salina*

Mortalidade/ Concentração µg/ml		
	CL ₅₀	Intervalo de Confiança 95%
EBS	>389,17	350-400
EAF	>50,14	35,3-75,5
EBF	>1000	-
EAC	>138,22	121-160

* O tratamento apresenta diferença significativa da média (P <0.05) Teste de Turkey.

^{NS}O tratamento não difere significativamente da média.

FONTE: A autora (2018)

4.5.3 Atividade antineoplásica

Dentre os resultados obtidos torna-se importante ressaltar a IC₅₀ do ECL de sementes na linhagem T47D (46,67 µg/ml), e do EEB na linhagem HT-29 (23,42 µg/ml).

Extratos obtidos a partir de sementes de *A. heterophyllus* já foram testados em outros tipos de linhagens celulares como A549 e MCF-7 (extrato metanólico) apresentado resultados promissores (PATEL e PATEL, 2011), e extratos obtidos a partir da madeira de árvores de *A. heterophyllus* apresentaram resultados positivos quando testados em células de melanoma B16, o que corrobora com os resultados encontrados, sugerindo a presença de um composto em comum entre esses extratos. (ARUNG et al., 2010).

TABELA 22 - ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO (EEB), CLOROFÓRMIO (ECL), ACETATO DE ETILA (EAF), EXTRATO HEXÂNICO (EH) DAS SEMENTES DE *Artocarpus heterophyllus*

	<i>IC50 (CI 95%) µg/ml</i>			
	<i>T47D</i>	<i>HT-29</i>	<i>B16F10</i>	<i>L929</i>
Doxo	0.1116	0.036	0.3182	0.5500
EEB	156.2	23.42	102.9	>1000
EH	>250.00	129.5	85.49	>1000
ECL	46.67	74.80	88.85	>1000
EAE	52.39	123.2	74.31	>1000

Doxo: DOXORRUBICINA. Nota: *Growth Inhibition 50* – concentração necessária para que ocorra 50% de crescimento. T47D (câncer de mama); HT-29 (colon); B16F10 (células de melanoma murino).

FONTE: A autora (2018)

A análise fitoquímica qualitativa do extrato etanólico revelou a presença de diferentes grupos químicos. Reações positivas fortes foram registradas para flavonóides, carboidratos, esteróis ácidos voláteis e taninos. A quantidade de flavonóides encontrada no extrato etanólico foi de 1,20 mg de equivalentes de rutina/g. esta classe de compostos é importante porque ambos são componentes essenciais para a dieta humana e animal (os flavonóides não podem ser sintetizados por seres humanos e animais) e possuem um potencial terapêutico, incluindo a atividade antitumoral. A maioria dos efeitos farmacológicos podem ser explicados pelos compostos fenólicos, incluindo flavonóides, stilbenoides, arilbenzofurões presentes em todas as partes da planta e Jacalina, uma lectina presente nas sementes de jaca. (BALIGA et al., 2011).

Iniciamos a avaliação das propriedades citotóxicas dos extratos, e por serem mais promissores demos continuidade às avaliações com extratos das sementes de *Artocarpus heterophyllus* usando uma série de ensaios para evidenciar sua baixa toxicidade e potentes habilidades anticancerígenas. A letalidade das *A. salina* é o bioensaio mais simples, útil para rastrear grande número de extratos no processo de descoberta de drogas. Todos os extratos foram testados quanto à letalidade em relação ao camarão salmoura, revelando valores de CL50 inferiores a 100 µg / ml apenas para uma amostra (Tabela 22), sendo EAF o mais tóxico para as larvas (CL50 de 50,14 µg / ml).

O ensaio de letalidade de *A. salina* tem sido amplamente utilizado para detectar toxicidade e o nível de toxicidade de pesticidas, materiais dentários, extratos e frações de plantas brutas, metabolitos secundários e nanopartículas. (HAMIDI et al., 2014).

O teste de hemólise *in vitro* é usado rotineiramente em estudos de toxicidade de plantas medicinais mostrando interesse positivo. (PEQUENO; SOTO-BLANCO, 2006).

Embora os estudos fitoquímicos demonstrem a presença de compostos como terpenos, flavons, substâncias fenólicas e esteróides (BALIGA et al., 2011), o teste de toxicidade in vitro desses extratos não mostrou atividade hemolítica. A taxa de hemólise aceitável mostrada por todos os extratos testados de *A. heterophyllus* denota sua propriedade não hemolítica até 100 µg/ml.

A citotoxicidade de diferentes frações do extrato de sementes de *A. heterophyllus* foi avaliada no câncer de mama humano (T47D), câncer de cólon (HT29), melanoma murino (B16F10) e linhagens celulares não tumorais (L929) por teste de MTT. Extratos de sementes de *Artocarpus heterophyllus*, foram ativos contra células tumorais, mas não apresentaram efeitos citotóxicos em L929, uma linha celular normal. Uma determinação IC₅₀ cujo valor mais baixo foi obtido para HE (contra HT-29), CHLE (contra T47D) e EAE (contra B16F10). Estes três extratos apresentaram valores de IC₅₀ inferiores a 80 µg/ml (23,42, 46,67 e 74,31 µg/ml, respectivamente) (Tabela 22).

A jacalina é uma única proteína principal que representa mais de 50% das proteínas do extrato bruto de semente de jaca. (KABIR et al., 1993). Uma outra proteína isolada das sementes de *Artocarpus heterophyllus* é artocarpina. KM+/artocarpina que é uma lectina poliespecífica que reage com ampla gama de monossacarídeos (BARRE et al., 2004). A artocarpina é constituída por uma única cadeia polipeptídica de 159 aminoácidos que compartilha 52% de identidade com as sequências da jacalina. Estudos também mostraram que a artocarpina exibiu uma atividade citotóxica potente em células de câncer de mama humanas T47D cultivadas in vitro. A incubação das células com doses graduadas de artocarpina (5,7, 11,5, 20 e 28,7 mM) durante 24 h resultou em efeitos citotóxicos dependentes da concentração. (ARUNG et al., 2010). Os resultados positivos obtidos em T47D ocorrem provavelmente devido à presença de substância artocarpina.

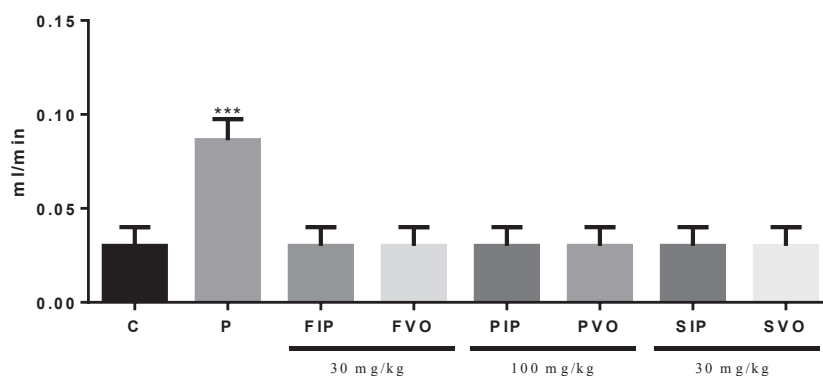
O efeito antiproliferativo dos extratos de sementes de *Artocarpus heterophyllus* foi também avaliado usando linhagem celular HT29 e todas as amostras inibiram o crescimento de células cancerosas, especialmente o extrato etanólico. De acordo com Serra et al (2011), o efeito bioativo pode estar relacionado ao maior conteúdo fenólico total e composição em ácidos fenólicos. Esses compostos exercem sua bioatividade de proteção devido à sua capacidade antioxidante. Os polifenóis podem eliminar a propagação de radicais livres nocivos para o corpo, o que provoca a peroxidação lipídica celular através da transferência de um radical elétrico equivalente. A capacidade antioxidante pareceu ser também responsável por esse efeito, e este resultado sugere que os compostos responsáveis pela eliminação de radicais de peróxido e capacidade de inibição de radicais hidroxílicos podem contribuir para a

inibição do crescimento de células de câncer de cólon. Nesse contexto, de acordo com Burci et al (2015), o extrato etanólico foi o mais eficaz na inibição de oxidação e na eliminação de radicais peróxidos.

4.5.4 Atividade dos extratos de sementes, frutos e folhas de *Artocarpus heterophyllus* sobre a produção de saliva

Levando em consideração a utilização popular, o uso de seus ácidos isolados, e a citação do uso do fruto da jaca para estímulo da salivação, um teste preeliminar foi realizado para verificar se realmente a planta, ou alguma de suas partes apresenta ação sialagoga. Procedeu-se à coleta da saliva conforme descrito por Onofre et al. (1997), utilizando-se a pilocarpina na dose de 5mg/kg como um controle positivo. A pilocarpina é uma droga já patenteada para uso estimulador do fluxo salivar, que atua por estimulação do SNA parassimpático. (VIVINO et al., 1999). Este fármaco tem sido utilizado por estimular os receptores colinérgicos, dentre eles o receptor muscarínico M3 presente nas glândulas salivares, acarretando na expulsão do conteúdo salivar armazenado. (FERGUSON, 1993). Nenhum dos extratos testados (etanólico da folha, etanólico da semente ou aquoso da polpa) foi capaz de aumentar a produção de saliva, ficando os resultados semelhantes aos do grupo controle (tratado apenas com água). Os resultados obtidos podem ser observados na Figura 14.

FIGURA 14– ATIVIDADE SIALAGOGA DO PADRÃO PILOCARPINA (P). CONTROLE (C), EXTRATO ETANÓLICO DA FOLHA (FIP – VIA INTRAPERITONEA, FVO- VIA ORAL), EXTRATO ETANÓLICO DA SEMENTE (SIP – VIA INTRAPERITONEAL, FVO – VIA ORAL), EXTRATO AQUOSO DA POLPA (PIP – VIA INTRAPERITONEAL, PVO – VIA ORAL) DE *A. heterophyllus*. TESTE DE DUNNET ($P < 0.05$).



4.5.5 Ensaios de toxicidade aguda

Em todas as doses testadas (100, 200, 1000 e 2000 mg/kg) nenhum dos animais tratados com extrato de folhas, sementes, fruto ou casca apresentou morbidade ou mortalidade nas primeiras 24 h após a exposição e durante o período do estudo. Com os resultados obtidos, observamos que a toxicidade oral aguda dos extratos Bruto de folha, bruto de semente, aquoso de frutos e Aquoso de casca de *Artocarpus heterophyllus* é maior que 2000 mg/kg, e classificado como totalmente seguro para uso, segundo os critérios do protocolo experimental adotado.

Os testes que avaliam a toxicidade aguda são utilizados para classificar e apropriadamente rotular substâncias de acordo com o seu potencial de toxicidade ou letalidade. (VALADARES, 2006). No presente estudo não foram observados sinais clínicos de toxicidade nos animais testados durante os quatorze dias após a administração dos extratos, assim como também não foram observadas diferenças significativas no peso corporal (Tabela 24) ou consumo de ração entre os animais das doses testadas.

TABELA 23 - MÉDIA DO PESO CORPORAL (GRAMAS \pm DESVIO PADRÃO) DE CAMUNDONGOS ORALMENTE EXPOSTOS AO EXTRATO BRUTO DE FOLHAS E SEMENTES E EXTRATO AQUOSO DO FRUTO E CASCA DE *Artocarpus heterophyllus* NAS DOSES DE 100, 200, 1000 E 2000 MG/KG (n = 6)

	Controle	100 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg	2000 mg/kg
Folhas					
Dia 0	29,86 \pm 3,6	29,43 \pm 3,8	26,14 \pm 3,4	29,48 \pm 3,1	27,62 \pm 2,3
Dia 7	30,09 \pm 4,5	30,24 \pm 2,7	29,48 \pm 3,1	30,09 \pm 4,5	29,09 \pm 2,7
Dia 14	32,21 \pm 4,0	30,61 \pm 3,3	30,10 \pm 2,4	30,60 \pm 3,3	33,84 \pm 1,8
Sementes					
Dia 0	29,86 \pm 3,6	26,55 \pm 1,5	26,58 \pm 1,7	24,86 \pm 1,7	26,30 \pm 1,5
Dia 7	30,09 \pm 4,5	31,50 \pm 1,0	33,84 \pm 3,6	25,95 \pm 2,8	30,20 \pm 1,9
Dia 14	32,21 \pm 4,0	32,81 \pm 2,2	34,29 \pm 2,0	30,20 \pm 3,0	32,42 \pm 1,2
Frutos					
Dia 0	29,86 \pm 3,6	25,95 \pm 2,1	23,47 \pm 2,2	30,23 \pm 2,3	27,44 \pm 2,2
Dia 7	30,09 \pm 4,5	26,52 \pm 1,2	24,84 \pm 1,5	33,84 \pm 3,8	32,80 \pm 1,8
Dia 14	32,21 \pm 4,0	30,76 \pm 3,4	27,44 \pm 1,7	34,29 \pm 1,4	35,38 \pm 1,0
Casca					
Dia 0	29,86 \pm 3,6	30,25 \pm 3,8	26,60 \pm 1,6	24,81 \pm 2,1	26,45 \pm 2,2
Dia 7	30,09 \pm 4,5	31,60 \pm 1,2	27,46 \pm 1,7	29,40 \pm 1,6	29,09 \pm 2,3
Dia 14	32,21 \pm 4,0	32,52 \pm 1,0	30,10 \pm 3,1	30,20 \pm 0,7	31,41 \pm 1,4

Resultados expressos como média \pm Desvio padrão da média

FONTE: A autora (2018)

Os órgãos dos animais foram observados visualmente, sob uma análise macroscópica, e também não se notou qualquer alteração na morfologia, e no peso dos mesmos. Os extratos

de sementes, folhas, casca e fruto de *Artocarpus heterophyllus* não produziram sinais visíveis ou sintomas de toxicidade, como reação adversa e mortalidade nos animais tratados.

4.5.6 Ensaios de toxicidade subcrônica

Durante o período de tratamento, não foram identificados sinais de toxicidade nos animais, em ambos os sexos. Além disso, o percentual de letalidade foi nulo durante os 28 dias de tratamento. A figura 15 mostra o ganho de peso dos camundongos machos e fêmeas no decorrer do tratamento com o extrato bruto das sementes, e extrato bruto das folhas de *A. heterophyllus*. Os resultados mostram que não houve diferença significativa na evolução ponderal entre os grupos tratamento e controle para machos e fêmeas dos animais tratados com extrato bruto de sementes e folhas, e extrato aquoso do fruto, contudo nas fêmeas tratadas com o extrato aquoso da casca houve uma redução de 14,69% no peso corporal (Figura 16 – H).

FIGURA 15 - AVALIAÇÃO PONDERAL DOS CAMUNDONGOS DURANTE O TRATAMENTO SUBCRÔNICO (28 DIAS) COM EXTRATO BRUTO DA SEMENTE (EBS) (A – MACHOS, B – FÊMEAS) E EXTRATO BRUTO DA FOLHA (EBF) (C – MACHOS, D – FÊMEAS), EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) (E – MACHOS, F – FÊMEAS) E EXTRATO AQUOSO DA CASCA (EAC) (G – MACHOS, H – FÊMEAS) DE *A. heterophyllus*. TESTE DE DUNNET ($p < 0.05$).

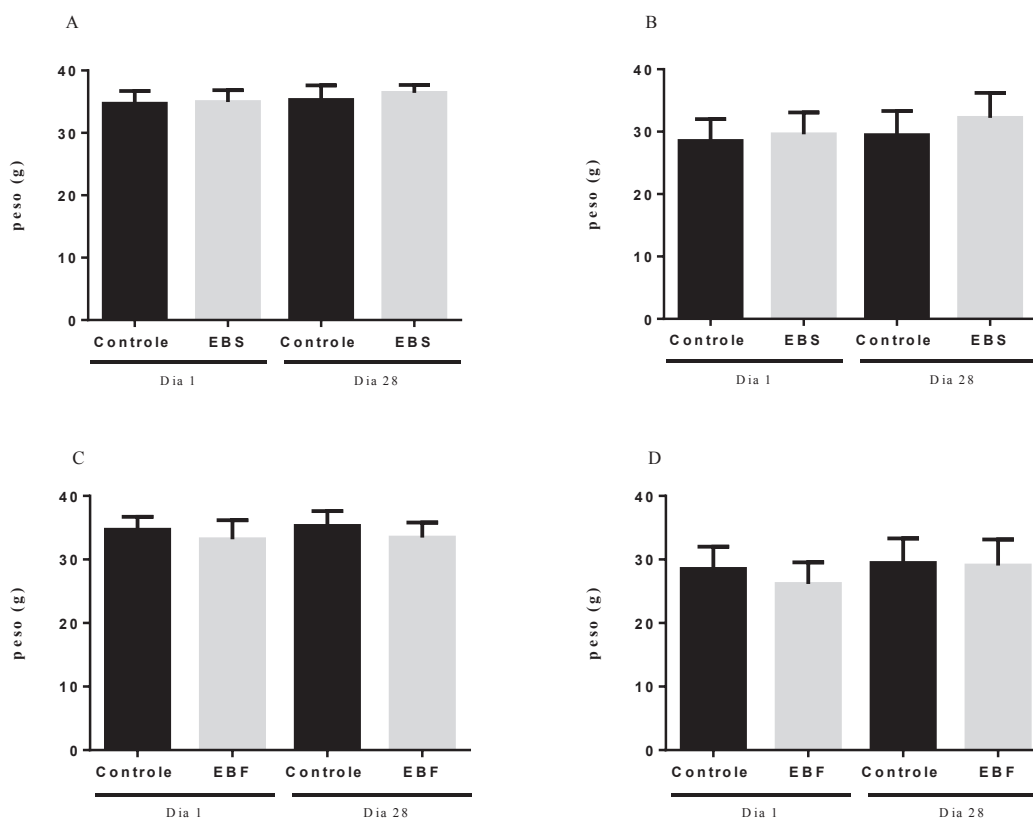
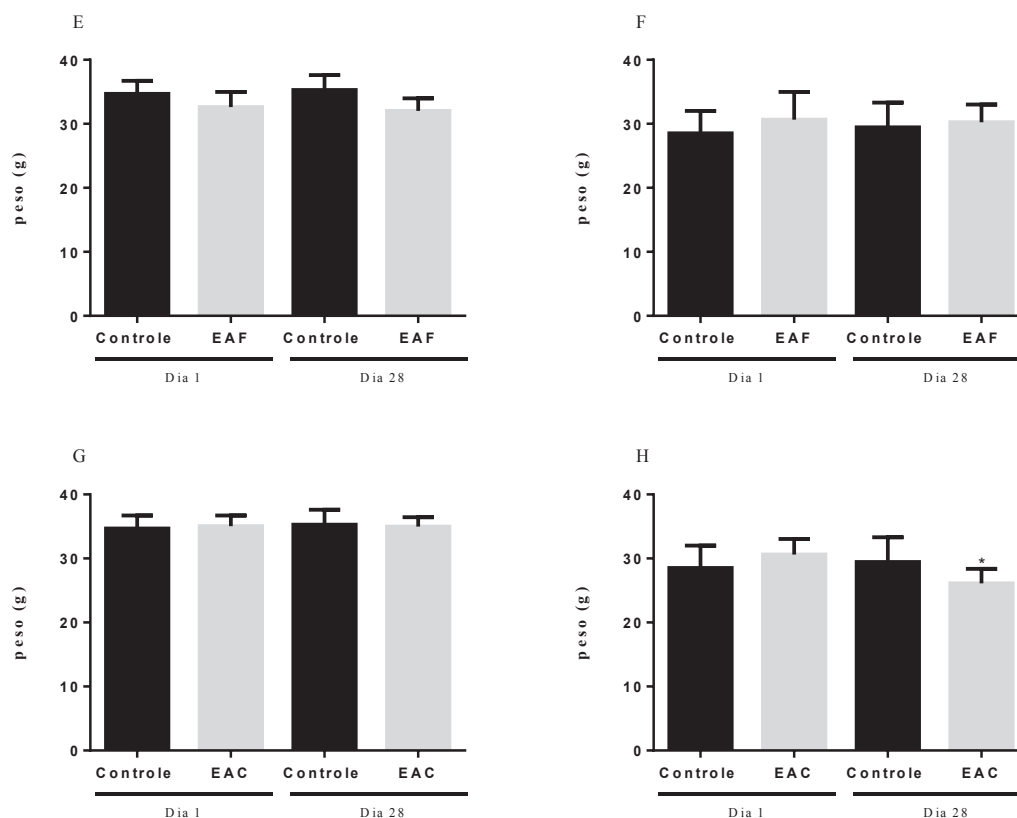


FIGURA 16 - AVALIAÇÃO PONDERAL DOS CAMUNDONGOS DURANTE O TRATAMENTO SUBCRÔNICO (28 DIAS) COM EXTRATO BRUTO DA SEMENTE (EBS) (A – MACHOS, B – FÊMEAS) E EXTRATO BRUTO DA FOLHA (EBF) (C – MACHOS, D – FÊMEAS), EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) (E – MACHOS, F – FÊMEAS) E EXTRATO AQUOSO DA CASCA (EAC) (G – MACHOS, H – FÊMEAS) DE *A. heterophyllum*. TESTE DE DUNNET ($p < 0.05$).



A indução de perda de peso no grupo das fêmeas tratadas com o extrato aquoso da casca de *A. heterophyllum* pode ser explicada por uma limitação da ingestão de alimentos devido ao seu conteúdo de fibras, forçando o corpo a utilizar reservas de gordura, induzindo um efeito de emagrecimento. O potencial de emagrecimento do EAC também pode estar relacionado ao seu teor de fibras, uma vez que as fibras solúveis são especialmente capazes de adsorver nutrientes no trato gastrointestinal, limitando sua absorção.

Apesar dessa perda de peso somente ter sido observada no grupo das fêmeas, o mesmo não está associado a nenhum efeito do tipo estrogênico, pois todas as fêmeas (grupos controle e tratados) mostraram uma sequência normal de alterações no esfregaço vaginal. O ciclo estral do camundongo caracteriza-se pelo aumento dos estrogênios no segundo dia de diestro, resultando em aumento do hormônio luteinizante da hipófise, seguido por uma curta fase lútea

e estro (ANDERSSON et al., 2013), o que demonstra a ausência de efeitos relacionados com estrogênios ou outros hormônios envolvidos no ciclo estral.

No primeiro dia e no último, foi realizada a coleta de sangue via artéria caudal para a realização da medida da glicemia. Os dados estão apresentados na figura 17. O EBS na dose de 100 mg/kg foi capaz de diminuir a concentração de glicose no sangue em 14,85% nos machos e 31,86% nas fêmeas (Figura 15, A e B). Quando os animais foram tratados com o EBF houve também uma diminuição da glicemia de 19,07% nos machos, contudo essa diminuição não se apresentou significativa no grupo das fêmeas (Figura 17, C).

Os animais tratados com o EAF não apresentaram diminuição e nem aumento na glicemia, demonstrando que apesar da alta concentração de açúcares na polpa da fruta, os mesmos são metabolizados de forma efetiva, não sendo prejudiciais. Quando analisados os animais tratados com o EAC, de maneira semelhante ao observado no peso, apenas o grupo das fêmeas apresentou uma diminuição significativa na concentração da glicose no sangue (31,3%) (Figura 18, H).

FIGURA 17 – AVALIAÇÃO DA GLICEMIA DOS CAMUNDONGOS DURANTE O TRATAMENTO SUBCRÔNICO (28 DIAS) COM EXTRATO BRUTO DA SEMENTE (EBS) (A – MACHOS, B – FÊMEAS) E EXTRATO BRUTO DA FOLHA (EBF) (C – MACHOS, D – FÊMEAS), EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) (E – MACHOS, F – FÊMEAS) E EXTRATO AQUOSO DA CASCA (EAC) (G – MACHOS, H – FÊMEAS) DE *A. heterophyllus*. TESTE DE DUNNET ($p < 0.05$).

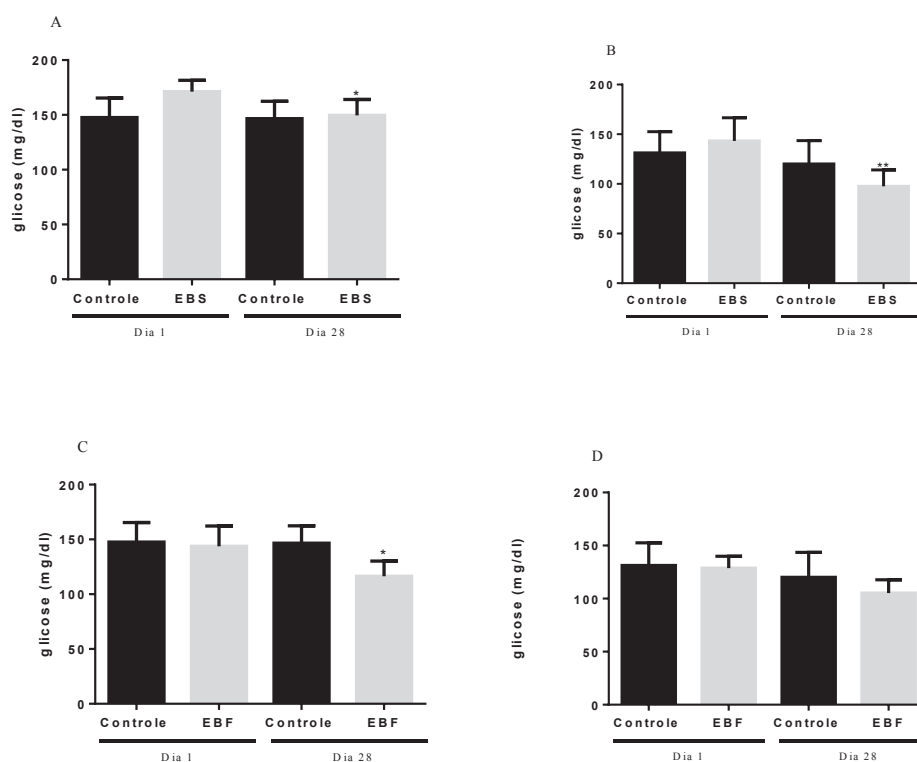
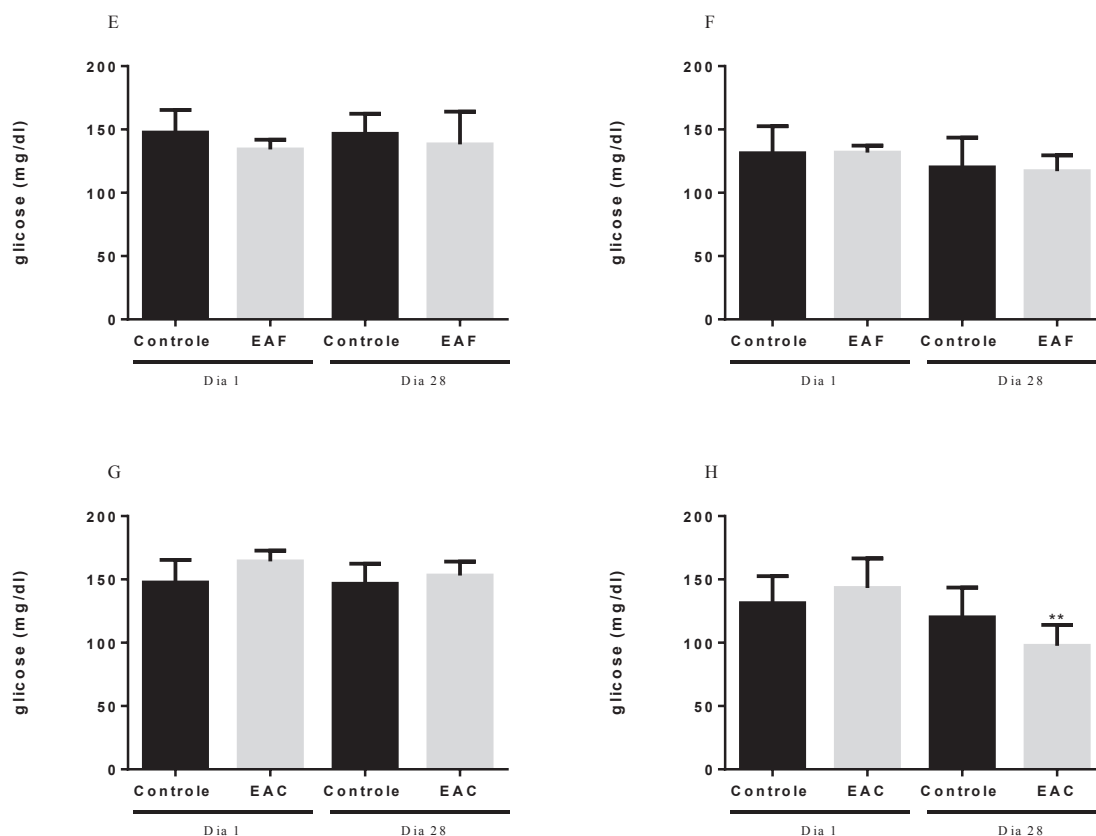


FIGURA 18 – AVALIAÇÃO DA GLICEMIA DOS CAMUNDONGOS DURANTE O TRATAMENTO SUBCRONICO (28 DIAS) COM EXTRATO BRUTO DA SEMENTE (EBS) (A – MACHOS, B – FÊMEAS) E EXTRATO BRUTO DA FOLHA (EBF) (C- MACHOS, D – FÊMEAS), EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) (E – MACHOS, F – FEMEAS) E EXTRATO AQUOSO DA CASCA (EAC) (G – MACHOS, H – FÊMEAS) DE *A. heterophyllus*. TESTE DE DUNNET ($p < 0.05$).



A fim de investigar os principais efeitos tóxicos dos extratos de *A. heterophyllus* nos tecidos e, especificamente, os efeitos nos rins e no fígado, foram realizadas determinações clínicas de bioquímica.

Quando os parâmetros bioquímicos foram avaliados, os resultados mostraram que o tratamento subcrônico com EBS, EBF, EAF e EAC em camundongos machos e fêmeas não elevou os níveis de AST e ALT sugerindo a ausência de danos no fígado. Os marcadores de lesão renal, creatinina e ureia não sugeriram alterações na suficiência renal (Tabela 25), haja visto que um aumento dos níveis de ureia e creatinina pode sugerir comprometimento da função renal, não foram observados níveis elevados nestes parâmetros neste estudo.

TABELA 24 - PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS DE GRUPOS DE CAMUNDONGOS MACHOS E FÊMEAS APÓS UM TRATAMENTO ORAL DE 28 DIAS COM EXTRATO BRUTO DE SEMENTES (EBS), FOLHAS (EBF) E EXTRATO AQUOSO DO FRUTO (EAF) E CASCA (EAC) DE *Artocarpus heterophyllus* NA DOSE DE 100 MG/KG (N = 6)

Parâmetros bioquímicos e leucograma	Controle		EBS	
	Média ± DP		Média ± DP	
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas
Colesterol (mg/dL)	78.30 ± 9.6	68.98 ± 7.5	75.95 ± 5.1	70.02 ± 1.4
Creatinina (mg/dL)	0.20 ± 0.03	0.22 ± 0.05	0.27 ± 0.04	0.23 ± 0.05
Ureia (mg/dL)	44.0 ± 6.9	56.14 ± 7.3	42.21 ± 5.3	47.0 ± 1.9
Aspartato aminotransferase (U/L)	80.22 ± 6.8	75.80 ± 2.5	79.3 ± 3.5	74.1 ± 5.2
Alanina aminotransferase (U/L)	47.0 ± 2.3	38.90 ± 5.9	40.9 ± 1.4	37.1 ± 1.2
Leucócitos totais (10 ³ /μL)	4.43 ± 1.32	4.55 ± 0.36	4.14 ± 1.35	4.12 ± 0.81
	EBF		EAF	
	Média ± DP		Média ± DP	
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas
Colesterol (mg/dL)	73.80 ± 1.6	68.0 ± 2.5	77.30 ± 9.5	70.0 ± 3.5
Creatinina (mg/dL)	0.21 ± 0.03	0.20 ± 0.05	0.20 ± 0.07	0.21 ± 0.05
Ureia (mg/dL)	43.0 ± 6.7	54.14 ± 4.3	45.10 ± 5.9	55.14 ± 6.3
Aspartato aminotransferase (U/L)	81.22 ± 5.8	75.90 ± 3.5	79.22 ± 7.8	75.80 ± 1.5
Alanina aminotransferase (U/L)	42.0 ± 1.3	39.90 ± 5.0	46.0 ± 2.31	37.91 ± 4.9
Leucócitos totais (10 ³ /μL)	4.40 ± 1.30	4.50 ± 0.33	4.73 ± 1.30	4.15 ± 0.35
	EAC			
	Média ± DP			
	Machos	Fêmeas		
Colesterol (mg/dL)	70.95 ± 8.1	71.02 ± 5.4		
Creatinina (mg/dL)	0.22 ± 0.04	0.24 ± 0.05		
Ureia (mg/dL)	47.21 ± 5.3	51.0 ± 1.9		
Aspartato aminotransferase (U/L)	75.3 ± 4.5	80.1 ± 5.9		
Alanina aminotransferase (U/L)	42.9 ± 3.4	37.6 ± 1.9		
Leucócitos totais (10 ³ /μL)	4.44 ± 1.35	4.82 ± 0.91		

Resultados expressos como média ± Desvio padrão da média

FONTE: A autora (2018)

No presente estudo, a toxicidade decorrente de variáveis bioquímicas e imunológicas resultantes do tratamento com EBS, EBF, EAF e EAC em ambos os sexos não foi identificada. Os valores do colesterol total não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle e tratados em camundongos saudáveis de ambos os sexos (Tabela 25). Não foram observadas diferenças nas contagens de leucócitos entre os

grupos tratados com EBS, EBF, EAF e EAC e o grupo controle em ambos os sexos (Tabela 25).

O sistema hematopoiético é um dos alvos mais susceptíveis a substâncias tóxicas e é um parâmetro importante para avaliar o estado fisiológico e patológico em seres humanos e animais. Igualmente, como na análise bioquímica, as variações observadas não são biologicamente significativas, uma vez que os valores estão dentro do intervalo normal para as espécies (GIKNIS e CLIFFORD, 2010), indicando que o tratamento com os extratos não causou efeitos adversos nas células sanguíneas circulantes ou em sua produção.

A American Dietetic Association afirma que o público deve consumir quantidades adequadas de fibra dietética de uma variedade de alimentos vegetais. Em maio de 2016, a Food and Drug Administration emitiu uma definição de fibra dietética que rege quais fibras podem ser incluídas em um rótulo de fatos de nutrição ou suplemento. Desde então, a fibra é definida como um hidrato de carbono não digerível com 3 ou mais unidades de monômero que são inerentes aos alimentos e isolados, ou fibras sintéticas que apresentam benefícios fisiológicos. (HANS et al., 2012).

As fibras dietéticas são heterogêneas e suas propriedades físico-químicas (por exemplo, solubilidade, viscosidade e fermentabilidade) influenciam os efeitos do consumo terapêutico. A ingestão de fibras solúveis tem sido associada com aumento da saciedade, controle das concentrações de lipídios no sangue e melhora da resposta glicêmica. As fibras que são fermentadas incompleta ou lentamente por microflora no intestino grosso promovem o efeito moderado do laxante e são componentes integrantes dos planos de dieta para tratar a constipação e prevenir o desenvolvimento de diverticulose e diverticulite. Uma dieta adequada em alimentos contendo fibras também é geralmente rica em micronutrientes e ingredientes não nutritivos que possuem benefícios adicionais para a saúde (HANS et al., 2012).

Uma refeição rica em fibras é processada mais devagar, o que promove a saciedade anterior e é freqüentemente menos denso caloricamente e menor em gordura e açúcares adicionados. Todas essas características são características de um padrão alimentar para tratar e prevenir a obesidade. Os mecanismos putativos para esses benefícios metabólicos incluem elevação da excreção de ácido biliar e hormônios de supressão do apetite e alterações hormonais incretinas que atrasam a absorção de nutrientes e o esvaziamento gástrico. Além disso, pesquisas emergentes sugerem que a fermentação da fibra pela microbiota gastrointestinal e o aumento das concentrações luminal dos produtos finais da fermentação microbiana (por exemplo, ácidos graxos de cadeia curta) também podem afetar a ingestão e

absorção de energia, o peso corporal eo controle glicêmico. (KIRK, CROMBIE e CURSITER, 2000).

O excesso de peso e a obesidade tornaram-se epidemias globais, afetando países desenvolvidos e em desenvolvimento. Embora as suas causas sejam multifatoriais, os fatores mais evidentes do excesso de peso e obesidade são um aumento na ingestão de alimentos densos em energia, estilo de vida sedentário e falta de atividade física, as fibras presentes na casca de jaca podem ser uma alternativa na ajuda à controle do peso, além de apresentar baixo custo para seu uso, pois são produtos abundantes e subutilizados em países de clima tropical como Brasil, Índia e Malásia.

A partir dos resultados obtidos durante a entrevista com os idosos sujeitos da pesquisa pode-se inferir que a xerostomia é um sintoma presente e afeta consideravelmente a qualidade de vida, contudo não é tratada com a seriedade que a mesma exige. A pesquisa também evidenciou acentuada diferença quanto à auto percepção da saúde bucal dos sujeitos, principalmente quando os resultados são separados por sexo, renda e uso de prótese.

Atualmente não existe nenhum tratamento padrão para a hipossalivação. Existem práticas populares, que são difundidas, e algumas alternativas no mercado farmacêutico, como as salivas artificiais, e alguns produtos à base de cemivelina e pilocarpina. Isso demonstra a crescente necessidade de estudo e implementação de novas técnicas ou melhoria das técnicas e produtos já padronizados para que se possa ter no mercado, e consequentemente nas mãos do paciente um tratamento fácil e de ação comprovada, e que principalmente não requeira do paciente um gasto de tempo para o seu uso, e nem o gasto de recursos financeiros.

Existem lacunas no desenvolvimento de novos fármacos para o alívio da xerostomia, assunto esse que é um campo aberto para ampliar pesquisas, principalmente utilizando-se dos produtos naturais, que são muitos e apresentam mecanismos diversos. No Brasil, ainda falta incentivo ao registro de inovação sobre o tema xerostomia e produtos naturais.

Por haver tido citação da parte dos idosos do uso da mastigação da jaca para o alívio da xerostomia, e por se encontrar o ácido málico e ácido cítrico na sua composição, realizou-se o teste da atividade sialagoga da jaca. Infelizmente o resultado obtido nos testes realizados em animais foi negativo. Contudo os extratos de diferentes partes morfológicas foram testados quanto à sua toxicidade, tanto aguda quanto crônica, demonstrando importante ausência de toxicidade, o que valida a segurança dessa planta e suas partes morfológicas utilizadas na medicina tradicional.

Folhas e sementes de jaca são comumente utilizadas pela população do nordeste do Brasil para o tratamento de diarreia, e para a diminuição da glicemia, o que corrobora com os

resultados que obtivemos em nosso estudo subcrônico. A jaca é uma fruta subutilizada, e apresenta importante potencial de utilização na alimentação humana, na suplementação de nutrientes e fibras.

5 CONCLUSÃO

Após a realização desse estudo foi possível concluir:

- A hipossalivação/xerostomia estão presentes na vida da população idosa, principalmente entre os que se encontram polimedicados;
- A população idosa entrevistada tem baixa percepção de sua saúde bucal;
- Dentre as patentes estudadas, apenas poucas despertaram o interesse da indústria e hoje apresentam-se disponíveis para o uso da população em geral;
- Existe um vasto campo para o desenvolvimento de novos produtos a partir das plantas medicinais;
- A espécie vegetal *Artocarpus heterophyllus* apresenta atividade protetora celular (o que foi confirmado através da sua atividade antioxidante), além de não se apresentar tóxica (não foram encontrados sinais de toxicidade *in vitro* e nos estudos *in vivo*);
- Nas doses testadas, os extratos de *Artocarpus heterophyllus* não apresentaram atividade sialagoga.

REFERÊNCIAS

- ADULYANON, S.; VOURAPUKJARU, J.; SHEIHAM, A. Oral impacts affecting daily performance in a low dental disease Thai population. **Community Dent Oral Epidemiol**, v.24(6), p. 385-9, Dec.1996.
- ALENCAR, Y. M. G.; CURIATTI, J. A. E. Envelhecimento do aparelho digestivo. **In: Geriatria. Fundamentos clínicos e terapêuticos**. São Paulo: Atheneu; cap. 14, p. 203-207, 1994.
- ALMASSY JÚNIOR, A.A. **Análise das características etnobotânicas e etnofarmacológicas de plantas medicinais na comunidade de Lavras Novas, Ouro Preto-MG**. 2004. 130p. Tese (Doutorado em Fitotecnia) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.
- ALMEIDA, O. P. Fatores predisponentes e conseqüências clínicas de uso de múltiplas medicações entre idosos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 3, 1999.
- ALVES, C. Q.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P.; BAHIA, M. V.; AGUIAR, R. M. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. **Química Nova**, v. 33, p. 2202-2210, 2010.
- ANGELILLO, I. F. et al. Tooth loss and dental caries in institutionalized elderly in Italy. **Community Dent Oral Epidemiol**, Copenhagen, v. 18, p. 216-218, 1990.
- Anatomia do Corpo. Disponível em <www.anatomiadocorpo.com>[julho de 2017].
- ATCHISON, K. A.; DOLAN, T. A. Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. **J Dent Educ**, v.54, p.680-687.1990.
- ARUNG, E. T.; SHIMIZU, K.; KONDO, R. Inhibitory effect of artocarpanone from *Artocarpus heterophyllus* on melanin biosynthesis. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 9, p. 1966-1969, 2006.
- ARUOMA, O. I. B.; HALLIWELL, B.; LAUGHTON, M. J.; QUINLAN, G. J.; GUTTERIDGE, J. M.. The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for an iron(II)-iron(III) complex. **Biochem J**, v. 258, p. 617-620. 1989.
- BALIGA, M. S.; SHIVASHANKARA, A. R.; HANIADKA, R.; DSOUZA, J.; BHAT, H. P. Phytochemistry, nutritional and pharmacological properties of *Artocarpus heterophyllus* Lam (jackfruit): A review. **Food Research International**. v.44, n. 7, p. 1800-1811, 2011.
- BANDERAS TARABAY, J. A.; GONZÁLES-BEGNE, M.; SÁNCHEZ-GARDUÑO, M.; MILLAN CORTEZ, E.; LOPEZ RODRÍGUES, A.; VILCHIS VELAZQUEZ, A. Flujo y concentración de proteínas en saliva total humana. **Salud Publica Mex**, v. 39, p. 433-441, 1997.

BANERJEE, R.; DHANARAJ, V.; MAHANTA, S. K.; SUROLIA, A.; VIJAYAN, M. Preparation and x-ray characterization of four new crystal forms of Jacalin, a lectin from *Artocarpus integrifolia*. **Journal of Molecular Biology**. v.221, n. 3, p. 773-776, 1991.

BARRE, A.; PEUMANS, W. J.; ROSSIGNOL, M.; BORDERIES, G.; CULERRIER, R.; VAN DAMME, E. J.; ROUGÉ, P. Artocarpin is a polyspecific jacalin-related lectin with a monosaccharide preference for mannose. **Biochimie**, v. 86, n.9, p. 685-691, 2004.

BARREIRA, M. C. R. Pesquisadora desenvolve pomada regeneradora celular a partir de proteína da jaca. Desenvolvida na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2004. Disponível em URL: <http://www.fmp.usp.br> [27 jan 2017].

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. P.; DE QUEIROZ, L. P.; DAVID, J. M. A type of proanthocyanidin antioxidants from *Dioclea lasiophylla*. **Phytochemistry**, v. 55, p. 805, 2000.

BEERS, M. H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. **Arch Intern Med**., v. 157, p. 1531-1536, 1997.

BEZERRA, D. P.; MARINHO FILHO, J. D.; ALVES, A. P.; et al. Antitumor activity of the essential oil from the leaves of *Croton regelianus* and its component ascaridole. **Chemistry & Biodiversity**, v. 6, n. 8, p. 1224-1231, 2009.

BIANCHI, M. L.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, Campinas, maio/ago., 1999.

BLUM, C. T. Lista Preliminar de Espécies Vegetais Climáticas Nativas do Paraná FLORAPARANÁ, Sociedade Chauá. 2008. In: <www.chaua.org.br/climacica>

BOLSON, M.; HEFLER, S. R.; DALL'OGGIO CHAVES, E. I.; GASPAROTTO JUNIOR, A.; CARDOZO JUNIOR, E. L. Ethno-medicinal study of plants used for treatment of human ailments, with residents of the surrounding region of Forest fragments of Paraná, Brazil. **J. Ethnopharmacol**. v.161, p. 1-10. 2015.

BONAN, P. R. F.; LOPES, M. A.; ALVES, F. A.; ALMEIDA, O. P. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 235-242, 2005.

BONDET, V.; BRAND-WILLIAMS, W.; BERSSET, C. Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH• Free Radical Method. **Lebensm.-Wiss. u.- Technol.**, v. 30, p. 609-615, 1997.

BOSE, T. K. Jackfruit. In B. K. Mitra (Ed.), *Fruits of India: Tropical and subtropical naya prokas*. Calcutta, India, p. 488-497, 1985.

BRAGA, F. P. F. **Avaliação da acupuntura como método de tratamento preventivo e curativo de xerostomia decorrente da radioterapia**. Tese de dissertação de Mestrado, USP, São Paulo. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Estatuto do Idoso / Ministério da Saúde. – 1. ed., 2.^a reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Lei 9.279 de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2006. Brasília: Ministério da Saúde, 92 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL. Farmacopeia. Brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Volume 1. 5^a edição. Brasília. 2010.

BRASIL. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011.

BRUNETTI, R. F.; MONTENEGRO, F. L. B. Odontogeriatric: prepare-se para o novo milênio. In: Feller, C.; Gorac, R. **Atualização na clínica odontológica**. São Paulo: Artes Médicas; v. 1, Cap. 15, p. 471-487, 2000.

BRUNETTI, R.; MONTENEGRO, F.L.B. Odontogeriatric: noções de interesse clínico. São Paulo: **Artes Médicas**, 481p. 2002.

BURCI, L. M.; SILVA, C. B.; OLIVEIRA, M.; DALARMI, L.; ZANIN, S. M. W.; MIGUEL, O. G.; DIAS, J. F. G.; MIGUEL, M. D. Determination of antioxidant, radical scavenging activity and total phenolic compounds of *Artocarpus heterophyllus* (Jackfruit) seeds extracts. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 8(40), p. 1013- 1020. 2015.

CASSOLATO, S. F.; TURNBULL, R.S. Xerostomia: clinical aspects and treatment. **Gerodontology**, v. 20, p. 64-77. 2003.

CARVALHO, M. F. C.; ROMANO-LIEBER, N. S.; BERGSTEN-MENDES, G.; SECOLI, S. R.; RIBEIRO, E.; LEBRÃO, M. L.; et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo - Estudo SABE. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15 (4), p. 817-827, 2012.

CATALÁN, M. A.; NAKAMOTO, T.; MELVIN, J. E. The salivary gland fluid secretion mechanism. **The Journal of Medical Investigation**. v. 56, p. 192-196, 2009.

CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Quím Nova**, v. 30(2), p. 441-449, 2007.

CHAMANI, G.; ZAREI, M.R.; MEHRABANI, M.; TAGHIABADI, Y. Evaluation of Effects of *Zingiber officinale* on Salivation in Rats. **Acta Medica Iranica**, v. 49, n. 6, 2011.

CHAN, H. T.; CHANG, T. S. K.; CHENCHIN, E. Nonvolatile acids of passionfruit juice. **J Agric Food Chem**, v. 20, p. 110-112. 1972.

CHANDRIKA, U. G.; JANSZ, E. R.; WARNASURIYA, N. D. Analysis of carotenoids in ripe jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) kernel and study of their bioconversion in rats. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. v.85, n. 2, p. 186-190, 2005

CHANDRIKA, M. L. P.; SHAHIDI, F. Antioxidant and free radical scavenging activities of whole wheat and milling fractions. **Food chemistry**, v. 101 (3), p. 1151-1157, 2007.

CHAVEZ, E. M.; TAYOR, G. W.; BORREL, L. N.; SHIP, J. A. Salivary function and glycemic control in older persons with diabetes. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 89, p. 305-311, 2000.

CHEN, C. W.; HO, C. T. Antioxidant properties of polyphenols extracted from green and black tea. **J. Food Lipids**, v. 2, p. 35-46. 1995.

CHOWHURRY, S.; RAMAN, Md. A.; MIAN, A.J. Distribution of free sugars and fatty acids in jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*). **Food Chemistry**. v. 60, p. 25-28. 1997.

CHUN, A. L. Will the public swallow nanofood? **Nature Nanotechnology**, London, v. 4, n. 12, p. 790-1, 2009.

COIMBRA, F. Xerostomia. Etiologia e Tratamento. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v.50 (3). 2009.

COLUSSI, C. F.; FREITAS, S. F. T. Aspectos epidemiológicos da saúde bucal do idoso no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, p.1313-1320, 2002.

CONSTANTINO, P.; CRAIG, D.; FRIEDMAN STEINBERG, M. Irradiated bone and its management. **Otolaryngol Clin North Am.**, v.28, p. 1021-1038, 1995.

COUTO, M. A. L.; CANNIATTI-BRAZACA, S. G. Quantificação de vitamina C e capacidade antioxidante de variedades cítricas. **Ciênc. Tecnol. Alim.**, v. 30, p. 15-19. 2010.

CUSHING, A. M.; SHEIHAM, A.; MAIZELS, J. Developing sociodental indicators: the social impact of dental disease. **Community Dent. Health**, v. 3, n. 1, p.3-17, Mar. 1986.

DAWN-LINSLEY, M.; EKINCI, F.J.; ORTIZ, D.; ROGERS, E.; SHEA, T.B. Monitoring thiobarbituric acid-reactive substances (TBARs) as an assay for oxidative damage in neuronal cultures and central nervous system. **Journal of Neurosciences Method**, v. 141, n. 2, p. 219-222, 2005.

DE CONNO, F.; SBANOTTO, A.; RIPAMONTI, C.; VENTA-FRIDDA, V. Mouth Care. In Doyle D, Hanks GWC, Cherny N, Calman K ed. **Oxford Textbook of Palliative Care**. 3. ED. Oxford: Oxford University Press. P.673-676. 2004.

DE MATOS, L.F.; PEREIRA, S.M.; KAMINAGAKURA, E.; MARQUES, L.S.; PEREIRA, C.V.; VAN DER BILT, A.; PEREIRA, L.J. Relationships of beta-blockers and anxiolytics intake and salivary secretion, masticatory performance and taste perception. **Arch Oral Biol**, v. 55(2), p. 164-169, Fev. 2010.

DOLAN, T. A. The Sensibility of the Geriatric Oral Health Assessment Index. **J. Dent Education**, v. 61, p. 36-46, 1997.

DOUGLASS, C. W.; et al. The validity of Self reported Oral Health status in Elderly. **J. Public. Health Dent**, v. 51, p. 220-222, 1991.

DRAKE, C. W.; HUNT, R. J.; KOCH, G. G. Three-year tooth loss among black and white older adults in North Carolina. **J. Dental Res.**, v. 74, n.2, p.675-80, 1995.

DUNKERSON, L. A. A Odontologia na Terceira Idade. Disponível em: <http://www.odontologia.com.br>. [14-03-2017].

ECKLEY, C. A.; COSTA, H.O. Estudo comparativo do pH e do volume salivar em indivíduos com laringofaringite crônica por doença do refluxo gastroesofágica antes e após o tratamento. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v.72, n.1, p.55-60, 2006.

ETTINGER, R.L. Review: xerostomia: a symptom which acts like a disease. **Age Ageing**, v. 25(5), p. 409-412. 1996.

FAJARDO, R. S.; WAYHS, R.; RODRIGUES, A.P.; OLIVEIRA, S.; SILVA, E.M.M.; ZAVANELLI, A.C. Apostila Sábio e Saudável: uma nova visão da 3ª idade. Araçatuba: **FAPESP**, 2003. 91p.

FALCÃO, D. P. F.; MOTA, L. M. H.; PIRES, A. L.; BEZERRA, A. C. B. Sialometria: aspectos de interesse clínico. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 53(6). São Paulo. Nov/Dec., 2013.

FARIAS, M. R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais In: Simões, C.M.O. et al (Org.) 2003. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5.ed. Porto Alegre / Florianópolis: Ed. Universidade - UFRGS/ Ed. da UFSC.2003

FEIO, M.; SAPETA, P. Xerostomia em Cuidados Paliativos. **Acta Med Port.**, v. 18, p. 459-466. 2005.

FERGUSON, M. Pilocarpine and other cholinergic drugs in management of salivary gland dysfunction. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 75, p. 186-191, 1993.

FERREIRA, P. M. P.; CARVALHO, A. F. F. U.; SOUSA, D. F.; MAGALHÃES, J. F.; MARTINS, A. R.; MARTINS, M. A. C.; QUEIROZ, M. G. R. Water extract of Moringa oleifera seeds: a toxicological approach. **Rev Eletr Pesq Med.**, v.1(4), p. 45-57, 2007.

FLECK, M.P.A.; LOUZADA, S.; XAVIER, M.; CHACHAMOVICH, E.; VIEIRA, G.; SANTOS, L.; PINZON, V. Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). **Revista de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.33, n.2, p.198-205, 1999.

FLECKNELL, P. **Laboratory animal anesthesia**. New York: Academic Press, 1996.

FRARE, S. M. et al. Terceira Idade: Quais os Problemas Bucais Existentes? **Revista da APCD**, São Paulo, v.51, n. 6, p. 573-576, nov./dez. 1997.

FREEMAN, M. E. **The ovarian cycle of the rat.** In: E. Knobil & Neil (Eds.), Physiology of reproduction. Raven Press Ltd. New York, 1893-1928, 1988.

FRESHNEY, I. R. Culture of animal cells. **A manual of Basic Technique.** 3^o ed. New York, Wiley-Liss, 1994.

GALLAGHER, P.; BARRY, P.; O'MAHONY, D. Inappropriate prescribing in the elderly. **J Clin Pharm Ther.**, v. 32, p. 113-121, 2007.

GALLAGHER, L.; NAIDOO, P. Prescription drugs and their effects on swallowing. **Dysphagia**, v. 24, p. 159-166. 2009.

GILLES, D. Elderly trauma: they are different. **Aust Crit Care**, v. 12, p. 24-30.1999.

GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F.; ARAÚJO, F. C. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. **Cad. Saúde Publ.**, v. 23(3), p. 565-574. 2007.

GOMES, A. S.; ABEGG, C. The impact of oral health on daily performance of municipal waste disposal workers in Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil. **Cad SaudePublica.** v. 23(7), p. 1707-14. 2007.

GOMES, R. S.; BRANDALISE, R.; ALBA, G. P.; FLATO, U. A.; JÚNIOR, J. E. M. Síndrome de Sjögren primária. **Rev Bras Clin Med**, v. 8(3), p. 254-65, 2010.

GORSKI, M.; EPSTEIN, J. B.; PARRY, J.; EPSTEIN, M. S.; LE, N. D.; SILVERMAN, S. JR. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. **Oral surgery oral medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics.** v. 97(2), p.190-5. 2002.

GRISIUS, M. M. Salivary gland dysfunction: A review of systemic therapies. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics.** v. 92(2), p.156-62. 2001.

GURY C.; COUSIN, F. Pharmacokinetics of SSRI antidepressants: half-life and clinical applicability. **Encephale**, v. 25, n. 5, p. 470-476, 1999.

GUYTON SC, HALL JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

GRUENWALD, J.; BRENDLER, T.; JAENICKE, C. PDR for herbal medicines. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc; 1110 p.2000.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**, 5th ed., Claredon Press: Oxford, 1999.

HAMADA, T.; NAKANI, T.; KIMURA, T.; ARISAWA, K.; YONEDA, K.; YAMAMOTO, T. et al. Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: A Clinical trial. **The American Journal of Medical Sciences.** v. 318(3), p.146. 1999.

HAMIDI, M.; ADAZI, A.; RAFIEFI, P. Pharmacokinetic consequences of pegylation. **Drug Deliv.** v. 13, p. 399-409, 2006.

HANS, H. H.; BECHTOLDH, A.; BOEING, H. et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. **Ann Nutr Metab.** v. 60, p. 1 – 58, 2012.

HAN, P.; SUAREZ-DURALL, P.; MULLIGAN, R. Dry mouth: a critical topic for older adult patients. **J Prosthodont Res.**, v. 59, p. 6-19, 2015.

HASLER, C. M. Functional foods: benefits, concerns and challenges: a position paper from the American Council of Science and Health , the American Society for Nutritional Sciences. *Journal of Nutrition*, v. 132, p. 3773-3781, 2002.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil, Paraná, Curitiba. Disponível em: < <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/curitiba/panorama>>, Acesso em 2017.

ISENGARD, H. D.; FÄRBER, J. M. Hidden parameters of infrared drying for determining low water contents in instant powders. **Talanta**, v. 50, p. 239-246, 1999.

JAGTAP, U. B.; BAPAT, V. A. Artocarpus: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Journal of ethnopharmacology.** V. 129, p.142-166. 2010.

JENSEN, W. B. The Origin of the Soxhlet Extractor. **J. Chem. Educ.**, v. 84, n. 12, p 1913, 2007.

JOKOVIC, A.; LOCKER, D.; TOMPSON, B.; GUYATT, G. Questionnaire for measuring oral health-related quality of life in eight-to-ten-year-old children. **Pediatr Dent.**, v. 26, p. 512-518, 2004.

JORDAN, S. A.; CUNNINGHAM, D. G.; MARLES, R. J. Assessment of herbal medicinal products: Challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. **Toxicol Appl Pharmacol.**, v. 243, p. 198-216, 2010.

KABIR, S.; AEBERSOLD, R.; DAAR, A. S. Identification of a novel 4 kDa immunoglobulin-A-binding peptide obtained by the limited proteolysis of jacalin. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1161, p. 194-200. 1993.

KAUR, C.; KAPOO, H. C. Antioxidant in fruits and vegetable – the Millennium’s health. **Internacional journal of food science and technology**, v. 36, p. 703-725, 2001.

KHAN, M. R.; OMOLOSO, A. D.; KIHARA, M. Antibacterial activity of *Artocarpus heterophyllus*. **Fitoterapia**, v. 74, p. 501–505. 2003.

KIKUZAKI, H.; NAKATANI, N. Antioxidant effects of some ginger constituents. **J. Food Sci.**, v.58, p.1407-1410, 1993.

KIRK, T.; CROMBIE, N. CURSITER, M. Promotion of dietary carbohydrate as an approach to weight maintenance after initial weight loss: a pilot study. **J. Hum. Nutr. Diet.** v. 51, p. 455-461, 2000.

KOHN, D. F. et al. **Anesthesia and analgesia in laboratory animals**. New York: Academic Press, 1997.

KOGAN, G. et al. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. **Biotechnol Lett.**, v.29, n.1, p.17–25. 2007.

KOTOWAROO, M.; MAHOMOODALLY, M.; GURIB-FAKIM, A.; SUBRATTY, H. Screening of traditional antidiabetic medicinal plants of Mauritius for possible α amylase inhibitory effects in vitro. **Phytotherapy Research**, v. 20, p. 228-231, 2006.

KÜSTNER, E. C.; SOARES, M. S. M. Boca ardiente y saliva. **Medicina Oral, Valencia**.v.7(4), p. 244-253. 2002.

KYUNGMI, M.; EBELER, S.E. Flavonoid effects on DNA oxidation at low concentrations relevant to physiological levels. **Food and Chemical Toxicology**, v.46, n.1, p.96-104, 2008.

LANDIM, L. B. **Desenvolvimento e caracterização de produtos utilizando semente de jaca**. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. 2011

LAPA, A. J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M. T. R.; GODINHO, R. O.; DE LIMA, T. C. M. **Farmacologia e toxicologia de produtos naturais**.In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 3ª ed. Porto Alegre: Ed. da Universidade UFRGS; p. 183-97, 2001.

LEAL, M. G. S. O Desafio da longevidade e o suporte ao cuidador. **Revista da Terceira Idade**, São Paulo, v. 11, n. 20, p. 19-29, 2000.

LEAKE, J. L. An Index of Chewing Ability. **Journal of Public Health Dentistry**. v. 50 (4); p. 262-267. 1990.

LEE, M. G.; OHANA, E.; PARK, H. W.; YANG, D.; MUALLEM, S. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO-3 secretion. **Physiol. Rev.**, v. 92, p. 39-74, 2012.

LIENA-PUY, C. The rola of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 11, p. 449-455, 2006.

LIMA, D. P.; CORREIRA, A. S. C.; DOS ANJOS, A. L.; BOER, N. P. O uso de saliva para diagnóstico de doenças orais e sistêmicas. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 35, p. 55-59, 2014.

LIQUIDATO, B. M.; SOLER, R. C.; BUSSOLOTI FILHO, I. Avaliação da concordância da sialometria e cintilografia de glândulas salivares em pacientes com boca seca. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.72, n.1, p.116-119, 2006.

LOCKER, D. Oral health and quality of life. **Oral Health Prev Dent.**,v. 2, Suppl 1, p. 247-53. 2004.

LONG, J. A.; EVANS, H. M. **The estrous in rat and its associated phenomena**.Memories of University, v. 6, p. 1-148, 1922.

LOPES, F. F.; SILVA, L. F. G.; CARVALHO, F. L.; OLIVEIRA, A. E. F. Estudo sobre xerostomia, fluxo salivar e enfermidades sistêmicas em mulheres na pós-menopausa. **RGO**, v. 56, p. 127-130, 2008.

LORENZI, H.; MATOS, J. F. A. Plantas Medicinais do Brasil Nativas e Exóticas. 2a ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2008.

LOYOLA FILHO, A. I.; UCHOA, E.; LIMA-COSTA, M. F. A population-based study on use of medication by the elderly in Greater Metropolitan Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Cad Saude Publica**, v.22(12), p. 2657-67.2006.

LOYOLA FILHO, A.; CASTRO-COSTA, E.; FIRMO, J. O. A.; PEIXOTO, S. V. Tendências no uso de antidepressivos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí. **Rev Saude Publica**, v. 48, p. 857-865, 2014.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA JÚNIOR, V. F.; GRYNBERG, N. F.; ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Quím. Nova**, v. 25, n. 3, p. 429- 438, 2002.

MADHUSOODANAN, S.; BOGUNOVIC, O. J. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. **Expert Opin Drug Saf.**, v. 3, p. 485-493, 2004.

MALONE, M. H.; ROBICHAUD, R. C. The pharmacological evaluation of natura products - General and specific approaches to screening ethnopharmaceuticals. **J Ethnopharmacol**, v. 8, p. 127-147, 1983.

MARIN, M. J. S.; CECÍLIO, L. C. O.; PEREZ, A. E. W. U. F.; SANTELLA, F.; SILVA, C. B. A.; GONÇALVES FILHO, J. R.; et al. Caracterização do uso de medicamentos entre idosos de uma unidade do Programa Saúde da Família. **Cad Saude Publica**, v. 24, p. 1545-1555, 2008.

MARIONI, A. U. Eficacia del acido malice 1% en pacientes con xerostomia inducida por farmacos antidepressivos. Universidade de Granada, 2014.

MASALU, J. R.; ASTROM, A. N. Applicability of an abbreviated version of the oral impacts on daily performances (OIDP) scale for use among Tanzanian students. **Community Dent Oral Epidemiol.**, v.31(1), p. 7-14. 2003.

MASULO, J. L.; MUNOZ, I. S. S.; COSTA, D. R.; MACIEL, T. S.; NICOLAU, R. A. Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento – Revisão de literatura. XCII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XIII Encontro Latino Americano de Pós Graduação e III Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba, 2013.

MCGRATH, C.; BEDI, R. Gender variations in the social impact of oral health. **J Ir Dent Assoc.**, v. 46, p. 87-91, 2000.

McLAUGHLIN, J. L. Crown gall tumours on potato discs and brine shrimp lethality: two simple bioassays for higher plant screening and gractions. In: Dey PM, Harbone JB (Ed) **Methods in Plant Biochemistry**. New York: Academic Press, p. 1-32, 1991.

MELLO, H. S. A. Odontogeriatrics. São Paulo: Ed. Santos. p. 227, 2005.

MELO, G. L.; VIEIRA, G.; ARAÚJO, A.; SOUZA, I. V de.; LACERDA, T. Caracterização das propriedades físicas e físico-químicas da jaca in natura e desidratada. Anais. In: XII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UESC CIÊNCIAS AGRÁRIAS, 2006, Santa Cruz: UESC, 2006.

MENSOR, L.L. et al. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method. **Phytoterapy Research**, v.15, p.127-130, 2001.

MERELIE, D. L.; HEYMAN, B. Dental needs of the elderly in residential care in Newcastle-upon-Tyne and the role of formal carers. **Community Dent Oral Epidemiol**, Copenhagen, v. 20, p. 106-111, 1992.

MESE, H.; MATSUO, R. Salivary secretion, taste and hypofunction. **Journal of Oral Rehabilitation**. p. 711-723. 2007.

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS DE, MCLAUGHLIN, J. L. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Med.**, v. 45, p.31-34. 1982.

MIRANDA, R. D.; PERROTTI, T. C.; BELLINAZZI, V. R.; NOBREGA, T. M.; CNEDEROGLO, M. S.; TONIOLO NETO, J. Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento. **Rev Bras Hipertens**, v. 9, p. 293-300, 2002.

MONTEIRO, T. A. S.; MONTEIRO, D. C. C.; MONTEIRO, M. S. S.; MONTEIRO, L. S. S.; LIMA, L. A. A.; QUEIROZ, A. A. F. L. N. Cuidadores de idosos e atitudes frente à saúde bucal: uma revisão integrativa. **Rev Enferm UFPI**, v. 2, p. 102-107, 2013.

MORAIS, S.M. et al. Antioxidant activity of essential oils from Northeastern Brazilian Croton species. **Química Nova**, v. 29, n. 5, p. 907-910, 2006.

MOREIRA, R. A.; CASTELO BRANCO, C. C.; MONTEIRO, A. C. O.; TAVARES, T. O.; BELTRAMINI, L. M. Isolation and partial characterization of a lectin from *Artocarpus incisa* L. seeds. **Phytochemistry**, v. 46, p. 139-144, 1998.

MOSEGUI, G. B. G.; ROZENFELD, S.; VERAS, R. P.; VIANNA, C. M. M. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. **Rev Saúde Pública**, v. 33, p. 437-444, 1999.

MUKETE, B. N.; ROSENDORFF, C. Effects of low-dose thiazide diuretics on fasting plasma glucose and serum potassium—a meta-analysis. **J Hypertens.**, v. 7, p. 454-466, 2013.

MURRAY, T.; HERENIA, P.; BROADBENT; POULTON, R. The impact of xerostomia on oral health related quality of life among younger adults. **Health and Quality life Outcomes**, v. 4:86. 2006.

- NAGULENDRAN, K.R., S. VELAVAN, R. MAHESH, S.V.R. & HAZEENA BEGUM, V.H. In vitro antioxidant activity and total polyphenolic and content of *Cyperus rotundus* Rhizomes. **E-Journal of Chemistry**. v. 4, n. 3, p. 440-445, 2007.
- NANCI, A. Ten Cate Histologia Oral: Desenvolvimento, Estrutura e Função. Elsevier, 2008.
- NARHI, T. O.; MEURMAN, J. H. AINAMO, A. Xerostomia and hyposalivation. Causes, consequences and treatment in the elderly. **Dugs aging**, v. 15, p. 106-116, 1999.
- NIKI, E. Assessment of Antioxidant Capacity in vitro and in vivo. **Free Radical Biology & Medicine**. v. 49, p. 503-515, 2010.
- ODY, P. The complete medicine herbal. Ed. Dorling Kindersley, Italia. 44p. 1993.
- OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. Fundamentos de Toxicologia. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2008. 677 p.
- OKUMA, S. S. O idoso e a atividade física. Campinas, São Paulo: **Papirus**, 1998.
- OLIVEIRA, B. H.; NADANOVSKY, P. Psychometric properties of Brazilian version of the Oral Health Impact Profile Short-Form. **Community Dent Oral Epidemiol**. v.33 (4), p. 307-314. 2005.
- OLIVEIRA, S. G.; MOURA, F. R. R.; DEMARCO, F. F.; NASCENTE, P. S.; DELPINO, F. A.; LUND, R. G. An ethnomedicinal survey on phytotherapy with professionals and patients from Basic Care Units in the Brazilian Unified Health System. **J Ethnopharmacology**. v. 140, p. 428-437. 2012.
- OLVER, I. Xerostomia: a common adverse effect of drugs and radiation. **Aust Prescr**. v. 29, p. 97-98. 2006.
- OMS. Organização Mundial da Saúde, Organização PanAmericana de Saúde. Envelhecimento ativo: uma política de saúde. Brasília,DF:OMS; 2005.
- OMS. Organização Mundial de Saúde programmes and projects: cancer. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>, Acesso em 2017.
- ONG, B.T.; MAZIMAH, S.A.H.; OSMAN, A.; QUEK, S.Y.; VOON, Y.Y.; HASHIM, D.M.; CHEW, P.M.; KONG, Y.W. Chemical and flavour changes in jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) cultivar J3 during ripening. **Post Harvest Biology and Technology**.v.40, p. 279-286. 2006.
- ORELLANA, M. F., LAGRAVÈRE, M. O., BOYCHUK, D. G., MAJOR, P. W., FLORES-MIR, C., ORTHO, C. Prevalence of Xerostomia in Population-based Samples: A Systematic Review. **Journal of Public Health Dentistry**, v. 66, n.2, p. 152-158. 2006.
- PAIVA, M. D. E. B.; ARAUJO, A. M. M.; PIUVEZAM, M. R.; COSTA, H. F.; COSTA, L. J. Fluxo salivar e concentração do Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) na saliva de pacientes diabéticos do tipo 2. **Odontol. Clín. Cient**. v.9, n.3, p.235-237, 2010.

PAPAS, A. S.; FRENANDEZ, M. M.; CASTANO, R. A. et al. Oral pilocarpine for symptomatic relief of dry mouth and dry eyes in patients with Sjögren's syndrome. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 438, p. 973-978, 1998.

PARRA, A. L.; YHEBRA, R. S.; SARDIÑAS, I. G.; BUELA, L. I. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. **Phytomedicine: International Journal of Phytoterapy and Phytopharmacology**, v. 8, n. 5, p. 395-400, 2001.

PATEL, R.P.; BOERSMA, B.J.; CRAWFORD, J.H.; HOGG, N.; KIRK M.; KALYANARAMAN, B.; PARKS, D.A.; BARNES, S.; DARLEY-USMAR, V. Antioxidant mechanisms of isoflavones in lipid systems: paradoxical effects of peroxyl radical scavenging. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 31, n. 1, p. 1570 – 1581, 2001.

PEQUENO, N. F.; SOTO-BLANCO, B. Toxicidade in vitro de plantas tóxicas: avaliação do teste de ação hemolítica. **Acta Scientia e Veterinariae**. v.34, n.1, p.45-48, 2006.

PEREIRA, V. J.; KAPLAN, M. A. C. Artocarpus: um gênero exótico de grande bioatividade. **Floresta e Ambiente**, v. 20, n. 5, p. 1-15, 2013.

PINHEIRO, A. M.; FERNANDES, A. G.; FAI, A. E. C.; PRADO, G. M.; SOUSA, P. H. M.; MAIA, G.A. Avaliação química, físico-química e microbiológica de sucos de frutas integrais: abacaxi, caju e maracujá. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 26(1), p. 98-103, jan.-mar. 2006.

PEREIRA, J.R.; COTTA, R.M.M.; FRANCESCHINI, C.C.S.; RIBEIRO, L.C.R.; SAMPAIO, F.R.; PRIORI, E.S.; CECON, R.P. Contribuição dos domínios físico, social, psicológico e ambiental para a qualidade de vida global de idosos. **Rev Psiquiatr. RS**, p.27-38. 2006.

PINTO-COELHO, C. M.; SOUZA, T. C. S.; DARE, A. M. Z.; PEREIRA, C. C. Y.; CARDOSO, C. M. Implicações Clínicas da Xerostomia: abordagens sobre o diagnóstico e tratamento. **Rev APCD**, v. 56, p. 295-300, 2002.

PINTO, V. G. Identificação de problemas. In: _____. Saúde bucal coletiva. 4.ed. São Paulo: Ed. Santos, 2000. cap.5, p.139-222.

PINTO, V. G. Promoção de Saúde Bucal. Cap. 2 Epidemiologia das Doenças Bucais no Brasil. Comunicação pessoal em 10 de maio de 2003.

PODSEDEK, A. Natural antioxidants capacity of brassica vegetables: a review. **Food Science and Technology**, v.40, n.1. p.1-11, 2007.

POMPELLA, A. Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. **International Journal of Vitamin and Nutrition Research**, v. 67, n. 5, p. 289-297, 1997.

PRIETO, P.; PINEDO, M.; AGUILAR, M. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. **Anal. Biochem.**, v. 269(2), p. 337-341. 1999.

PUCCA JR, G.A. Saúde Bucal no Idoso: aspectos sociais e preventivos. In: Gerontologia (M. Papaleo neto, org.) P. 297-310. São Paulo: Editora Atheneu, 1996.

PUPO DB, BUSSOLOTI IF, LIQUIDATO B. M.; KORN, G. P. Proposta de um método prático de sialometria. **Rev Bras Otorrinolaringol.** V. 68(2), p.219-22. 2002.

QUEIROZ, S.; GONZALES, A. J. V. Mudanças recentes na estrutura produtiva da indústria farmacêutica. In: BRAGA, J. C. S.; SILVA, P. L. B. (org.). **Brasil: radiografia da saúde.** São Paulo: Instituto de Economia/UNICAMP, p. 123-155, 2001.

RANI, P. G. ; BACHHAVAT, K.; MISQUITH, S.; SUROLIA, A. Thermodynamic studies of saccharide binding to artocarpin, a b- cell mitogen reveals the extend nature of its interaction with mannotriose [3.6 di-o (manopyranosil) d-monose]. **J. Biol. Chem.**, v. 274, p. 29694-29698, 1999.

RAYMUNDO, M. S.; HORTA, P.; FETT, R. Atividade antioxidante in vitro de extratos de algumas algas verdes (Chlorophyta) do litoral catarinense (Brasil). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, 2004.

REZENDE, T. O. Cuidados bucais em pacientes idosos hospitalizados realizados pela equipe de enfermagem, ABENO, Monografia de Especialização em Odontogeriatria, 181 p., 2005.

RODRIGUEZ-SAONA, L. E.; FRY, F. S.; MCLAUGHLIN, M.A.; CALVEY, E.M. Rapid analysis of sugars in fruit juices by FT-NIR spectroscopy. **Carbohydrate Research**, v. 336, p. 63-74. 2001.

RODRIGUES, S. M.; VARGAS, A. M. D.; MOREIRA, N. A. Saúde bucal e qualidade de vida no idoso. **Revista Científica da Faculdade de Ciência da Saúde (FACS) da Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE)**, v. 1(12). 2004.

ROGINSKY, V.; LISSI, E. A. **Food Chem.**v. 92, p. 235, 2005.

ROQUE-BARREIRA, M.C.; PRAZ, F.; HALBWACHS-MECARELLI, L.; GREENE, L.J.; CAMPOS-NETO, A. IgA-affinity purification and characterization of the lectin jacalin. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.19, n.2, p.149-157, 1986..

ROSA, J. C.; DE OLIVEIRA, P. S. L.; GARRATT, R.; BELTRAMINI, L.; RESING, K.; ROQUE-BARREIRA, M. C.; et al. KM+, a mannose-binding lectin from *Artocarpus integrifolia*: amino acid sequence, predicted tertiary structure, carbohydrate recognition, and analysis of the b-prism fold. **Protein Sci.**,v. 8, p. 13-24.1999.

RUCH, R. J.; CHENG, S. J.; KLAUNIG, J. E. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intracellular communication by antioxidant catechins isolated from chinese green tea. **Carcinogenesis**. v. 10, p.1003-1008, 1989.

RUTKAUSKAS, J. S. **The Dental Clinics of North America. Clinical Decision-Making in Geriatric Dentistry.** Philadelphia: W. B. Saunders Company. 1997.

SANTINI, F.; VITTI, P.; CECCARINI, G.; MAMMOLI, C.; ROSELLINI, V.; PELOSINI, C. et al. In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. **Journal of endocrinological investigation**. v. 26, n. 10, p. 950-955, 2003.

SANTOS, M. B.; CARDOSO, R. L.; FONSECA, A. A. O.; CONCEIÇÃO, M.N.; AZEVEDO NETO, A. D. Avaliação físico-química e microbiológica de polpa de frutos de umbu-cajá, por métodos combinados. **Magistra**. Cruz das Almas, v. 25, n. 1, p. 7-13, 2013.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; DIAS BARUFFI, M.; THOMAZ, S. M. O.; BELTRAMI, L. M.; ROQUE-BARRERA, M. C. A neutrophil migration inducin lectin from *Artocarpus integrifolia*. **J. Immunol.**, v. 153, p. 1798-1807, 1994.

SEIF, T. Cariologia saliva: su rol en salud y enfermedad. **Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana** C. A. Ed 1., v.8, p. 229, 1997.

SEGAL R, PILOTE L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. **Canadian Medical Association Journal**. v.174, n. 9, p.1281-2. 2006.

SHEIHAM, A. A determinação de necessidades de tratamento odontológico: uma abordagem social. In: Pinto VG, organizador. **Saúde bucal coletiva**. São Paulo: Editora Santos; 2000.

SHEIHAM, A.; STEELE, J. G.; MARCENES, W.; TSAKOS, G.; FINCH, S.; WALLS, A. W. Prevalence of impacts of dental and oral disorders and their effects on eating among older people; a national survey in Great Britain. **Community Dent Oral Epidemiol.**, v.29(3), p. 195-203. 2001.

SHELLINE, Y. I.; FREEDLAND, K. E.; CARNEY, R. M. How safe are serotonin reuptake inhibitors for depression in patients with coronary heart disease? **Am J Med.**, v. 102, p. 54-59, 1997.

SCHERER, R.; RYBKA, A. C. P.; GODOY, E. T. Determinação simultânea dos ácidos orgânicos tartárico, málico, ascórbico e cítrico em polpas de acerola, açaí e caju e avaliação da estabilidade em sucos de caju. **Química Nova.**, v. 31, n. 5, p. 1137-1140. 2008.

SCULLY, C. B. E. Drug effects on salivary glands: Dry mouth. **Oral diseases**. v. 9, n. 5, p. 165-176. 2003.

SEEFF, L. B. Herbal Hepatotoxicity. **Clin Liver Dis.**, v. 11, p. 77-96, 2007.

SEIDL, E. M. F.; ZANNON, C. M. L. C. Quality of life and health: conceptual and methodological issues. **Cad Saúde Pública**, v. 20, p. 580-588, 2004.

SHIP, J.A.; FOX, P.C.; BOUM, B.J. How to much saliva is enough to normal function defined. **JADA**, v. 122, p. 63-69. 1991.

SHIZUO, T.; YOSHIKI, S. Innibitory effect of prenylated flavonoid in *Euchresta japônica* and *Artocarpus heterophyllus* on lipid peroxidation by interaction of hemoglobin and hydrogen peroxyde. **Pharmaceutical biology**, v. 44, n. 3, p. 271-273, 2006.

SILVA, F. A. M.; BORGES, M. F. M.; FERREIRA, M. A Métodos para avaliação do grau de oxidação lipídica e da capacidade antioxidante. **Química Nova**, v. 22, p. 94-103. 1999.

SILVA, D. D.; DE SOUSA, M. D. A. L.; WADA, R. S. Self-perception and oral health conditions in an elderly population. **Cad SaudePublica.**, v. 21(4), p. 1251-1259. 2005.

SILVA, L.F.G.; LOPES, F.F.; OLIVEIRA, A.E.F. Estudo sobre o Fluxo Salivar e Xerostomia em Mulheres na Pré e Pós-Menopausa. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, v. 7(2), p. 125-129. 2007.

SILVA, D.B.; MATOS, M.F.C.; NAKASHITA, S.N.; MISU, C.K.; YOSHIDA, N.C.; CAROLLO, C.A.; FABRI, J.R.; MIGLIO, H.S.; SIQUEIRA, J.M. Isolamento e avaliação da atividade citotóxica de alguns alcalóides oxaporfinicos obtidos de Annonaceae. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 1809- 1812, 2007.

SILVEIRA, P. L. **Estudo da elaboração de passas da polpa, aproveitamento dos caroços e resíduos da jaca (*Artocarpus heterophyllus*)**. João Pessoa-PB: UFPB, 2000, 77p.

SLADE, G.D.; SPENCER, A.J. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. **Community Dent Health**, v. 11, p. 3–11. 1994.

SLADE, G.D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 25, p. 284–290. 1997.

SKEHAN, P.; STORENG, R.; SCUDIERO, D.; MONKS, A.; MCMAHON, J.; VISTICA, D.; WARREN, J. T.; BOKESCH, H.; KENNEY, S.; BOYD, M. R. New Colorimetric Cytotoxicity Assay For Anticancer-Drug Screening. **Journal of The National Cancer Institute**. v. 82, p. 1107-1112, 1990.

SMS – SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA. Rede de atenção e proteção à pessoa idosa. Disponível em:
<<http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/programas/pessoa-em-situacao-de-violencia/pessoa-idosa.html>> , Acesso em 2017.

SOM, P. M.; BRANDWEIN, M. S. Anatomy and pathology of the salivary glands. In: *Anatomy and Pathology Head and Neck Imaging*. Elsevier, 2003.

SOUZA, M. Determinação das propriedades termofísicas de polpas de frutas tropicais: jaca (*Artocarpus heterophilus* lamk.) e umbu (*Spondias tuberosa* Arr. Cam.). Dissertação de mestrado. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB. 2008.

SREEBNY, L.M. Saliva in health and disease: an appraisal and update. **Int Dent J**, v. 50(3), p. 140-161. 2000.

SREEBNY, L. M.; VALDINI, A.; YU, A. Xerostomia. Part II. Relationship to nonoral symptoms drugs diseases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 68, p. 419-427, 1989.

TABARI, M. A.; TEHRANI, M. A. B. Evidence of the involvement of GABAergic , but not serotonergic transmission in anxiolytic like effect of bisabolol in the mouse elevated plus maze. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**. v. 390, p. 1041-1046, 2017.

TAGASHIRA, M.; OHTAKE, Y. A new antioxidative 1, 3-benzodioxole from *Melissa officinalis*. **Planta Medica**. v. 64, n. 6, p.555-558,1998.

TAKEITI, A.; ANTONIO, G. C.; MOTTA, E. M. P.; COLLARES-QUEIROZ, F. P.; PARK, K. H. Nutritive evaluation of a non-conventional leafy vegetable (*Pereskia aculeata* Miller) Cristina Y. **Int J Food Sci Nutr.**, v. 60, p. 148-160.2009.

TERCI, A. O. **Xerostomia em pacientes idosos: relação com o fluxo salivar, proteínas salivares totais, capacidade tampão, pH e medicações em uso** [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

TÚRMINA, J.A. Avaliação da toxicidade subcrônica in vivo do exopolissacarídeo produzido pelo fungo *Lasiodiplodia theobromae* MMPI. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual do Centro-oeste. 2012.

TURNER, M.; JAHANGIRI, L.; SHIP, J. A. Hyposalivation, xerostomia and the complete denture: a systematic review. **J Am Dent Assoc.** n. 139(2), p. 146-150. 2008.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Rev Bras Ciênc Farm.**, v. 42, p. 289-306, 2006.

VALADARES, M. C. Avaliação de toxicidade aguda. Estratégias após a era do teste DL 50. **Revista eletrônica de Farmácia.** v. 3, n. 2, p. 93-98, 2006.

VALICENA, M.; ESCALONA, M.A. Manejo terapêutico Del paciente com xerostomia. **Act Odontol.**,v.39, p. 70-79. 2001.

VANNUCCHI, H.; MOREIRA, E. A. M.; CUNHA, D. F. C.; et al. Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante. **Medicina**, v. 31, p. 31-44, jan./mar. 1998.

VARGA, G. Physiology of the salivary glands. **Surgery (Oxford)**, v. 30, p. 578-583, 2012.

VEIGA JÚNIOR, V. F.; MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C. Plantas medicinais: cura segura? **Quim Nova**, v. 28, p. 519-528, 2005.

VELASCO, E.; MACHUCA, G.; MARTINEZ, S.A.; RIOS, J. V.; BULLÓN. Xerostomia en el paciente geriátrico. **Arch Odontoestomatol**, v. 10, p. 456-465. 1994.

VIRTUOSO, S.; DAVET, A.; DIAS, J. F. G. et al. Estudo preliminar da atividade antibacteriana das cascas de *Erythrina velutina* Wild, Fabaceae (Leguminosae). **Rev. Bras. Farmacognosia**, v. 15, n. 2, p. 137-142, 2005.

VITORINO FILHO, R. N. L.; VERÇOSA, B. L. A; BATISTA, M. C. S; SILVA, S. Avaliação do uso de pomada à base de jaqueira (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) na terapêutica de feridas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 3, 2009.

VIVINO, F. B.; SALISBURY, P. L.; TRIVEDI, M. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren Syndrome: A randomized, placebo controlled, fixed-dose, multicenter Trial. **American Medical Association**, v. 159, p. 174-181, 1999.

WAGNER, G. A. Tratamento de depressão no idoso além do cloridrato de fluoxetina. **Rev. Saúde Pública**, v. 49, p. 1-5, 2015.

WANG, Y.; XU, K.; LIN, L.; PAN, Y.; ZHENG, X. Geranyl flavonoids from the leaves of *Artocarpus altilis*. **Phytochemistry**, v. 68, p. 1300-1306, 2007.

WERNER, C. W.; SAUNDERS, M. J.; PAUNOVICH, E.; YEH, C. Odontologia Geriátrica. **Rev Fac Odontol Lins**; 11(1):62-9, 1998.

WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; Berset, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensm.-Wiss. u.-Technol.** v. 28, p. 25-30, 1995.

WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: ORLEY, J.; KUYKEN, W. (Eds.). **Quality of life assessment: international perspectives**. Heidelberg: Springer, p.41-60, 1994.

WHO. International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps. Geneve: World Health Organization; 1980.

WONG, M. C.; LO, E. C.; MCMILLAN, A. S. Validation of a Chinese version of the Oral Health Impact profile (OHIP). **Community Dent Oral Epidemiol.**, v. 30, v. 6, p. 423-430, 2002.

YEN, G. C.; CHEN, H. Y. Antioxidant activity of various tea extracts in relation to their antimutagenicity. **J. Agric. Food Chem.**, v. 43(1), p. 27-32. 1995.

ZUMAÊTA, G.M.O, et al. Avaliação da velocidade do fluxo salivar e capacidade tampão em crianças submetidas à quimioterapia para tratamento de câncer. **Revista da UFBA**, v.18, p. 6-10. 1998.

APÊNDICE 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Termo de consentimento livre e esclarecido

- a) Você, homem ou mulher, com idade igual ou superior a 60 anos, com sintomas de xerostomia (sensação de boca seca) está sendo convidado a participar de um estudo intitulado: “Hipossalivação em idosos que utilizam polimedicação: estudo sobre a qualidade de vida, e validação do uso de *Artocarpus integrifolia*, jaca, na dieta”, sendo hipossalivação a redução na produção de saliva. Ressaltamos que é através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços importantes em todas as áreas, e sua participação é fundamental.
- b) O objetivo desta pesquisa é avaliar a qualidade de vida dos pacientes idosos que apresentam xerostomia, e como a xerostomia afeta o seu bem estar físico, psicológico e social. Ainda como objetivo, destaca-se a comprovação do potencial sialagogo (estimulante da produção de saliva) da jaca, para o alívio da xerostomia.
- c) Caso você participe da pesquisa você deverá responder às questões do questionário que o pesquisador irá lhe entregar, ou lhe fará. Isso deverá demorar em torno de 15 minutos. O teste de medida da velocidade do fluxo salivar (quantidade de saliva produzida/tempo), e do potencial sialagogo da jaca ocorrerá na Unidade de Saúde Alexandre Naldony situada na Rua Basílio Pereira nº 18, cidade de Colombo, e no interior de um consultório odontológico da Clínica para prática Odontológica da Faculdade Herrero, situada na Rua Álvaro Andrade, nº345, Bairro do Portão, em Curitiba. O teste para medida da velocidade do fluxo salivar é um teste rápido, que leva em torno de 5 minutos. A polpa da jaca lhe será oferecida, e logo após será realizado um novo teste para medida da velocidade do fluxo salivar.
- d) A polpa da jaca lhe será apresentada em embalagens plásticas, estéreis, individuais, contendo 01 bago da fruta, já triturado. Esse material será preparado no laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Paraná, seguindo as normas de segurança e boas práticas envolvendo alimentos, que consistem em práticas em locais estéreis, e acondicionamento em refrigerador. Após a manipulação, a polpa da fruta será armazenada em geladeira com temperatura de 5° a 12°C. Esse preparo ocorrerá 01 dia antes da entrega da fruta ao paciente.
- e) Caso se comprove o potencial sialagogo da jaca, será realizado um teste com duração de 15 dias. Durante esse teste você deverá comparecer à unidade de saúde ou à clínica odontológica 3 vezes, para a obtenção a fruta. Será fornecida a polpa da fruta para um período de 05 dias. Ela será fornecida em potes plásticos, estéreis, preparado no laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Paraná, seguindo as normas de segurança e boas práticas envolvendo alimentos, que consistem em práticas em locais estéreis, e acondicionamento em refrigerador. Após a manipulação, a polpa da fruta será armazenada em geladeira com temperatura de 5° a 12°C, e você será instruído a fazer o mesmo quando levar a fruta para a sua residência.
- f) Os questionários e o teste para a medida da velocidade do fluxo salivar serão realizados Unidade de Saúde Alexandre Naldony, e no interior de um consultório odontológico da Clínica para prática Odontológica da Faculdade Herrero.
- g) Para participar da pesquisa você deverá se deslocar até a Unidade de Saúde Alexandre Naldony ou até a Clínica para prática Odontológica da Faculdade Herrero, em dia e horário previamente agendado com a pessoa responsável pela pesquisa.

- h) Os benefícios esperados desta pesquisa são: avaliar através dos questionários específicos para qualidade de vida quais os impactos sociais e psicológicos que a xerostomia traz e como o tratamento afeta o dia a dia. Além disso, caso se confirme a propriedade sialagoga da jaca, a mesma poderá ser constantemente utilizada, na forma de polpa, para o alívio dos sintomas de boca seca.
- i) O risco dessa pesquisa reside no fato de que o projeto em tela poderá ser cansativo ao participante idoso em razão do número de questões apresentadas, além do que irá requerer a participação do paciente por um período longo, podendo chegar a 30 dias.
- j) Os pesquisadores responsáveis pelo projeto encontram-se listados abaixo e poderão ser contatados de segunda a sexta feira no horário comercial (das 8:00 às 18:00), na Universidade Federal do Paraná: Av. Lothário Meissner, 632 – Jardim Botânico, Bloco de Ciências Farmacêuticas. Laboratório de Farmacotécnica.

São os responsáveis pela pesquisa e poderão esclarecer eventuais dúvidas a respeito da sua participação:

Responsável pelo projeto e email	Formação	Função	Contato
Lígia Moura Burci ligia.burci@hotmail.com	Mestre	Pesquisador	41 3360-4070
Paula Bianca Dias Barbosa paula.biancadb@hotmail.com	Farmacêutica	Pesquisador	41 3360-4070
Prof. Marilis Dallarmi Miguel	Doutora	Orientadora	41 3360-4070
Prof. Josiane Gaspari Dias	Doutora	Co-orientadora	41 3360-4070
Prof. Astrid Wies Souza	Doutora	Co-orientadora	41 3360-4061

- k) Estão garantidas todas as informações que você deseje, antes, durante e depois do estudo.
- l) A sua participação nesse estudo é voluntária. Contudo, se você não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá solicitar de volta o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção do seu atendimento e tratamento.
- m) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos dentistas e pelos pesquisadores, ou por autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob a forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- n) Você não terá despesas nessa pesquisa.
- o) Pela sua participação na pesquisa você não receberá qualquer valor em dinheiro.
- p) Quando os resultados forem publicados não aparecerá seu nome, e sim um código.

Rubricas:	
Sujeito _____ da _____ pesquisa	
Pesquisador _____	
responsável _____	
Orientador _____	
Orientado _____	

Eu _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar a minha decisão, e sem que essa decisão afete o meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Voluntário

Local e data

Pesquisador

APÊNDICE 2**QUESTIONÁRIO SÓCIO ECONÔMICO**

Sexo:

Masculino ☐

Feminino ☐

Faixa etária:

60–70 ☐

70–80 ☐

80 ou mais ☐

Estado civil:

Casado ☐

Divorciado ☐

Solteiro ☐

Viúvo ☐

Nível de escolaridade:

Não sabe ler nem escrever ☐

Sabe ler e escrever ☐

Ensino Primário ☐

Ensino Colegial ☐

Ensino Médio ☐

Curso superior ☐

Pós graduação ☐

Rendimento familiar:

<1 salário mínimo ☐

1 – 2 salários mínimos ☐

2 – 4 salários mínimos ☐

>4 salários mínimos ☐

Capacidade de autonomia:

Totalmente independente ☐

Parcialmente dependente ☐

Totalmente dependente ☐

Uso de prótese:

Sim ☐

Não ☐

Sofre de alguma doença crônica (diabetes, hipertensão...)?

Sim

Não

Qual?

Quais medicamentos (remédios) usa diariamente?

Faz uso de algum tratamento natural (plantas)?

Sim	Não
-----	-----

Quais plantas?

Para que você utiliza essas plantas?

De que forma você utiliza as plantas? (chás, emplastros...)

Vai a o dentista regularmente?

Sim	Não
-----	-----

Quantas vezes por ano? _____

Por quais motivos você procura um profissional dentista? _____

ANEXO 1**INVENTÁRIO DE XEROSTOMIA (IX)**

Instrumento específico para avaliação da xerostomia

Para cada um dos itens abaixo, assinale com X aquele que melhor se relaciona com sua queixa.

	<i>Nunca</i>	<i>Ocasionalmente</i>	<i>Frequentemente</i>	<i>Sempre</i>
1 - Bebo líquidos para ajudar a engolir os alimentos				
2 – Minha boca fica seca quando faço uma refeição				
3 – Levanto à noite para beber				
4 – Tenho dificuldade de comer alimentos secos				
5 – Chupo balas ou pastilhas para aliviar a boca seca				
6 – Tenho dificuldade de engolir certos alimentos				
7 – Tenho sensação de ardência nas gengivas				
8 – Tenho sensação de ardência na língua				
9 – Minhas gengivas coçam				
10 – Minha língua coça				
11 – Sinto a pele do meu rosto seca				
12 – Sinto meus lábios secos				
13 – Sinto meus olhos secos				
14 – Sinto secura dentro do meu nariz				

Nunca – 01 ponto

Ocasionalmente – 02 pontos

Frequentemente – 03 pontos

Sempre – 04 pontos

ANEXO 2**ORAL HEALTH IMPACT PROFILE (OHIP-14)**

Questionário específico para avaliação da qualidade de vida, relacionada à saúde bucal - Oral Health Impact Profile (OHIP-14)

Por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou sua dentadura?

1 – Você teve problemas para falar alguma palavra...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

2 – Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

3 – Você sentiu dores fortes em sua boca?

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

4 – Você tem se sentido incomodado ao comer algum alimento...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

5 – Você tem ficado pouco à vontade...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

6 – Você se sentiu estressado...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

7 – Sua alimentação tem sido prejudicada...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

8 – Você teve que parar suas refeições...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

9 – Você tem encontrado dificuldade em relaxar...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

10 – Você já se sentiu um pouco envergonhado...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

11 – Você tem estado irritado com outras pessoas...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

12 – Você teve dificuldade em realizar suas atividades diárias...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

13 – Você já sentiu que a vida em geral ficou pior...

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

14 – Você tem estado sem poder fazer suas atividades diárias

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Respostas:

0 – Nunca

1 – Raramente

2 – Às vezes

3 – Repetidamente

4 – Sempre

ANEXO 3**GERIATRIC ORAL HEALTH ASSESSMENT INDEX (GOHAI)**

Questionário específico para avaliação da qualidade de vida, relacionada à saúde bucal do paciente idoso - Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI)

Nos últimos três meses você:

1. Limita o tipo ou a quantidade de alimentos que come devido à problemas com seus dentes ou próteses?

1 sempre	2 às vezes	3 nunca
----------	------------	---------

2. Tem problemas para morder ou mastigar alimentos como carne sólida ou maçã?

1 sempre	2 às vezes	3 nunca
----------	------------	---------

3. Engole os alimentos confortavelmente?

3 sempre	2 às vezes	1 nunca
----------	------------	---------

4. Seus dentes ou próteses o impedem de falar da maneira de gostaria?

1 sempre	2 às vezes	3 nunca
----------	------------	---------

5. É capaz de comer qualquer coisa sem sentir desconforto?

3 sempre	2 às vezes	1 nunca
----------	------------	---------

6. Limita seus contatos com outras pessoas devido à problemas com seus dentes ou próteses?

1 sempre	2 às vezes	3 nunca
----------	------------	---------

7. Sente-se feliz com o aspecto de seus dentes ou próteses?

3 sempre	2 às vezes	1 nunca
----------	------------	---------

8. Usou ou usa medicamentos para aliviar dor ou desconforto por problemas na sua boca?

1 sempre	2 às vezes	3 nunca
----------	------------	---------

9. Precisa tomar cuidados com seus dentes, gengivas ou próteses?

3 sempre	2 às vezes	1 nunca
----------	------------	---------

10. Sentiu-se nervoso ou tomou consciência de problemas com seus dentes, gengivas ou próteses?

1 sempre	2 às vezes	3 nunca
----------	------------	---------

11. Sentiu desconforto ao alimentar-se em frente a outras pessoas devido à problemas com seus dentes ou próteses?

1 sempre	2 às vezes	3 nunca
----------	------------	---------

12. Teve sensibilidade nos dentes ou gengivas ao contato com calor , frio ou doces?

1 sempre	2 às vezes	3 nunca
----------	------------	---------

ANEXO 4**ORAL IMPACT ON DAILY PERFORMANCE (OIDP)**

Questionário específico para avaliação da qualidade de vida, relacionada à saúde bucal Oral Impact Daily Performance (OIDP)

Nos últimos 6 meses como você tem se sentido em relação aos itens abaixo:

Desempenho físico

1 – Comer e apreciar a comida

0	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5

2 – Falar e pronunciar com clareza

0	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5

3 – Higienizar os dentes

0	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5

Desempenho psicológico

4 – Dormir e relaxar

0	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5

5 – Sorrir, dar risadas e mostrar os dentes sem ficar envergonhado

0	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5

6 – Manter um estado emocional equilibrado sem ficar irritado

0	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5

7 – Desempenhar o trabalho principal o papel social

0	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5

8 – Gostar de ter contato com as pessoas

0	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5

Pontuação:

		Escore
Nunca nos últimos 6 meses	0 dias	0
Menos de 1 vez por mês	5 dias	1
De 1 a 2 vezes por mês	15 dias	2
De 1 a 2 vezes por semana	30 dias	3
De 3 a 4 vezes por semana	3 meses	4
Todo dia ou quase todo dia	Acima de 3 meses	5

Classificação de acordo com o grau de severidade atribuído pelo indivíduo:

- 0 – Nenhuma gravidade
- 1 – Muito pouco grave
- 2 – Pouco grave
- 3 – Gravidade moderada
- 4 – Muito grave
- 5 – Extremamente grave

ANEXO 5

PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hipossalivação em idosos que utilizam polimedicação: estudo sobre a qualidade de vida, e validação do uso de Artocarpus integrifolia, jaca, na dieta

Pesquisador: Lígia Moura Burci

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 34825314.7.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 954.338

Data da Relatoria: 12/02/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa de responsabilidade de Lígia Moura Burci com a colaboração de Paula Bianca Dias Barbosa, Profa. Dra. Marilis Dallarmi Miguel, Prof. Dra. Josiane Gaspari Dias, Prof. Dra. Astrid Wies Souza e será realizada na Unidade de Saúde Alexandre Nadolny - Secretaria de Saúde do Município de Colombo - PR, e na Clínica para Prática Odontológica da Faculdade Herrero – Curitiba PR.

Serão selecionados idosos, que apresentem a queixa do sintoma xerostomia (boca seca), a esses idosos será primeiramente aplicado um questionário para avaliar os tipos de medicamentos que o mesmo usa, e quais suas condições sócio-econômicas. Posteriormente será realizado o teste de sialometria nos idosos para a identificação se realmente há uma hipossalivação. Após o teste de fluxo salivar, os pacientes serão submetidos a 03 questionários com o objetivo de verificar se existe alguma alteração na sua

Continuação do Parecer: 954.338

qualidade de vida. Os pacientes que apresentarem um fluxo salivar diminuído serão convidados a utilizar a polpa da jaca para a verificação se a mesma apresenta atividade sialagoga. Caso se confirme um aumento da quantidade de saliva produzida na presença da jaca, o paciente irá utilizar a polpa da jaca por 5 dias, e após esse período, será submetido a uma nova sialometria.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Aplicar instrumentos de avaliação sobre a qualidade de vida do idoso portador de xerostomia, e investigar o uso da polpa de jaca (*Artocarpus integrifolia*), no alívio dos sintomas da hipossalivação.

Objetivo Secundário:

- Verificar a presença de xerostomia em pacientes idosos em uso de polimedicação, por meio de instrumentos de avaliação e medida de velocidade do fluxo salivar;
- Desenvolver e validar instrumentos de avaliação sobre a qualidade de vida de pacientes idosos com xerostomia proveniente do uso de polimedicação;
- Testar a ação sialagoga da polpa e do sumo da jaca (*Artocarpus integrifolia*) no alívio dos sintomas da xerostomia dos pacientes idosos com uso de polimedicação

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O projeto, de acordo com os autores, poderá ser cansativo ao paciente idoso em razão do número de questões apresentadas, além do que irá requerer a participação do paciente por um período longo, podendo chegar a 30 dias.

São apontados como benefício, a avaliação do paciente, através dos dados fornecidos pelo questionário de qualidade de vida e dos dados obtidos através da sialometria, que permitirá uma melhor análise e controle dos sintomas por parte do profissional dentista.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram todos apresentados. Foi anexada a declaração final modelo CONEP, onde o Coparticipante declara ter lido e concordar com o Parecer deste CEP/SD.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento,

Continuação do Parecer: 954.338

encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

É obrigatório retirar na secretaria do CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com carimbo onde constará data de aprovação por este CEP/SD, sendo este modelo reproduzido para aplicar junto ao participante da pesquisa.

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CURITIBA, 13 de Fevereiro de 2015

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador)

ANEXO 6**PARECER COMITÉ DE ÉTICA PARA USO ANIMAL**



Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Setor de Ciências Biológicas
Comissão de Ética no Uso de Animais
(CEUA)



Nº 917

CERTIFICADO

A Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná (CEUA/BIO – UFPR), instituída pela Resolução Nº 86/11 do Conselho de Ensino Pesquisa e Extensão (CEPE), de 22 de dezembro de 2011, **CERTIFICA** que os procedimentos utilizando animais no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para fins Científicos e Didáticos (DBCA) estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e com as normas internacionais para a experimentação animal.

STATEMENT

The Ethics Committee for Animal Use from the Biological Sciences Section of the Federal University of Paraná (CEUA/BIO – UFPR), established by the Resolution Nº 86/11 of the Teaching Research and Extension Council (CEPE) on December 22nd 2011, **CERTIFIES** that the procedures using animals in the research project specified below are in agreement with the Brazilian Guidelines for Care and Use of Animals for Scientific and Teaching purposes established by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and with the international guidelines for animal experimentation.

PROCESSO/PROCESS: 23075.080340/2015-22

APROVADO/APPROVAL: 27/10/2015 – R.O. 11/2015

TÍTULO: Avaliação da atividade gastroprotetora e cicatrizante de: *Artocarpus integrifolia*, *Croton argenteus*, *Croton monanthogynus*, *Croton sp.*, *Polygala extraaxillaris*, *Temnadenia stellaris*, *Bauhinia curvula*, *Senecio westermanii*.

TITLE: Gastroprotective and healing activity: *Artocarpus integrifolia*, *Argentus croton*, *Croton monanthogynus*, *Croton sp.*, *Polygala extraaxillaris*, *Temnadenia stellaris*, *Bauhinia curvula*, *Senecio westermanii*.

AUTORES/AUTHORS: Lígia Moura burci, Cristiane Bezerra da Silva, Maislian Oliveira, Luciane Dallarmi, Francis José Zortéa Merino.

DEPARTAMENTO/DEPARTMENT: Ciências Farmacêuticas

pro Silvana Fischer da Silva
Prof. Dra. Ana Vitória Fischer da Silva
Coordenadora da CEUA